

16.12.03

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2003年10月23日

出願番号
Application Number: 特願2003-363820

[ST. 10/C]: [JP2003-363820]

出願人
Applicant(s): 浜理薬品工業株式会社

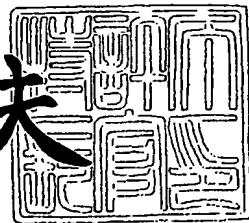
RECEIVED
06 FEB 2004
WIPO PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 1月23日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



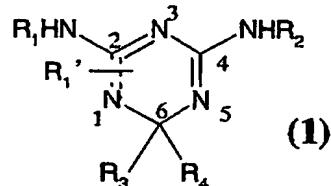
【書類名】 特許願
【整理番号】 H13J1196
【提出日】 平成15年10月23日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61K 31/53
【発明者】
 【住所又は居所】 京都府長岡京市高台西 6番10
 【氏名】 前田 四郎
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪府高槻市明野町 10-12
 【氏名】 喜多 登志子
【発明者】
 【住所又は居所】 兵庫県西宮市門戸荘 2番21号
 【氏名】 目黒 寛司
【特許出願人】
 【識別番号】 000236573
 【氏名又は名称】 浜理薬品工業株式会社
【代理人】
 【識別番号】 100077012
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 岩谷 龍
【先の出願に基づく優先権主張】
 【出願番号】 特願2002-365927
 【出願日】 平成14年12月17日
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 066372
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1
 【物件名】 委任状 1
【援用の表示】 平成15年9月29日付包括委任状提出書に添付の包括委任状を援用する。

【書類名】特許請求の範囲

【請求項1】

下記一般式(1)；

【化1】



(1)

(式中、R₁は、(i)水素、(ii)置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、(iii)置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(iv)置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基、(v)置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基、または(vi)置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキルーアルキル基を表す。

R₁'は、(a)R₁が水素のときは、ジヒドロトリアジン環の1位に置換している(i)置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、(ii)置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(iii)置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基、(iv)置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基、または(vi)置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキルーアルキル基を表し、(b)R₁が水素以外のときは、ジヒドロトリアジン環の1位または3位の窒素原子に結合している水素を表す。

R₂は、水素または置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基を表す。

R₃及びR₄は、R₃が水素または置換基を有してもよい炭素数1～3のアルキル基であり、R₄が水素または置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基であるか、又はR₃とR₄とが隣接する炭素原子と一緒にになって、スピロシクロアルカンまたはアルキルスピロシクロアルカンを形成することを表す。

破線は二重結合の位置が1、2位または2、3位のいずれかであることを表す。)で示される化合物もしくはその互変異性体またはそれらの薬理学的に許容され得る塩を有効成分として含有することを特徴とする抗菌剤。

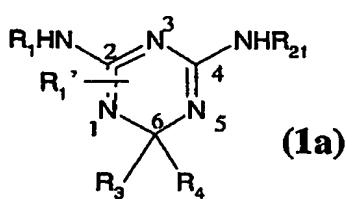
【請求項2】

R₂及びR₄のいずれか一方が、置換基を有してもよい炭素数7～16のアルキル基であることを特徴とする請求項1に記載の抗菌剤。

【請求項3】

下記一般式(1a)；

【化2】



(1a)

(式中、R₁は、(i)水素、(ii)置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、(iii)置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(iv)置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基、(v)置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基、または(vi)置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキルーアルキル基を表す。

R₁'は、(a)R₁が水素のときは、ジヒドロトリアジン環の1位に置換している(i)置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、(ii)置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(iii)置換基を有してもよい複

素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基、(i v) 置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基、または(v) 置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキルーアルキル基を表し、(b) R_1 が水素以外のときは、ジヒドロトリアジン環の1位または3位の窒素原子に結合している水素を表す。

R_{21} は、置換基を有してもよい炭素数7～16のアルキル基を表し、

R_3 及び R_4 は、 R_3 が水素または置換基を有してもよい炭素数1～3のアルキル基であり、 R_4 が水素または置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基であるか、又は R_3 と R_4 とが隣接する炭素原子と一緒にになって、スピロシクロアルカンまたはアルキルスピロシクロアルカンを形成することを表す。

破線は二重結合の位置が1、2位または2、3位のいずれかであることを表す。) で示される化合物もしくはその互変異性体またはそれらの塩。

【請求項4】

R_1 が、(i) 水素、(i i) 置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、(i i i) 置換基を有してもよいナフチル基、(i v) 置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基、(v) 置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基、または(v i) 置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキルーアルキル基であり、

R_1' が、(a) R_1 が水素のときは、ジヒドロトリアジン環の1位に置換している(i) 置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、(i i) 置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(i i i) 置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基、又は(i v) 置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基であることを特徴とする請求項3記載の化合物もしくはその互変異性体またはそれらの塩。

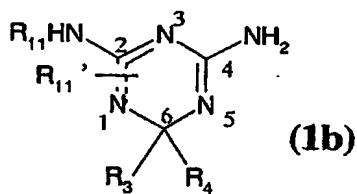
【請求項5】

R_1 が、置換基を有してもよいフェニル基又はフェニルアルキル基であり、 R_3 が、置換基を有してもよい炭素数1～3のアルキル基であり、 R_4 が、置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基であることを特徴とする請求項3記載の化合物もしくはその互変異性体またはそれらの塩。

【請求項6】

下記一般式(1b)；

【化3】



(式中、 R_{11} は、(i) 水素、(i i) 置換基を有してもよいフェニル基、(i i i) 置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(i v) 置換基を有してもよい複素環基もしくは複素環アルキル基、または(v) 置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキルーアルキル基を表す。

R_{11}' は、(a) R_{11} が水素のときは、ジヒドロトリアジン環の1位に置換している(i) 置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(i i) 置換基を有してもよい複素環基もしくは複素環アルキル基、(i i i) 置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基、または(i v) 置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキルーアルキル基を表し、(b) R_{11} が水素以外のときは、ジヒドロトリアジン環の1位または3位の窒素原子に結合している水素を表す。

R_3 及び R_4 は、 R_3 が水素または置換基を有してもよい炭素数1～3のアルキル基であり、 R_4 が水素または置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基であるか、又は R_3 と R_4 とが隣接する炭素原子と一緒にになって、スピロシクロアルカンまたはアルキ

ルスピロシクロアルカンを形成することを表す。

破線は二重結合の位置が1、2位または2、3位のいずれかであることを表す。

ただし、R₁₁’及びR₄の少なくとも一方は、置換基を有してもよい炭素数7～16のアルキル基である。)

で示される化合物もしくはその互変異性体またはそれらの塩。

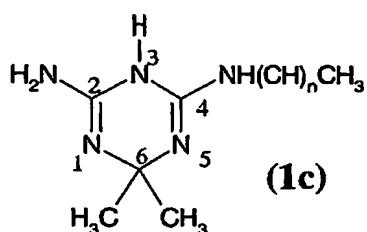
【請求項7】

R₁₁が、置換基を有してもよいフェニル基であることを特徴とする請求項6に記載の化合物もしくはその互変異性体またはそれらの塩。

【請求項8】

下記一般式(1c)；

【化4】



(1c)

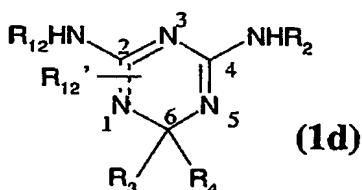
(式中、nは13～15の整数を表す。)

で示される化合物もしくはその互変異性体またはそれらの塩。

【請求項9】

下記一般式(1d)；

【化5】



(1d)

(式中、R₁₂は、水素、または置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基を表す。)

R₁₂’は、(a) R₁₂が水素のときは、ジヒドロトリアジン環の1位に置換している置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基を表し、(b) R₁₂が水素以外のときは、ジヒドロトリアジン環の1位または3位の窒素原子に結合している水素を表す。

R₂は、水素または置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基を表す。

R₃及びR₄は、R₃が水素または置換基を有してもよい炭素数1～3のアルキル基であり、R₄が水素または置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基であるか、又はR₃とR₄とが隣接する炭素原子と一緒にになって、スピロシクロアルカンまたはアルキルスピロシクロアルカンを形成することを表す。

破線は二重結合の位置が1、2位または2、3位のいずれかであることを表す。)で示される化合物もしくはその互変異性体またはそれらの塩。

【書類名】明細書

【発明の名称】新規 2, 4-ジアミノ-1, 3, 5-トリアジン誘導体

【技術分野】

【0001】

本発明は新規抗菌剤および新規 2, 4-ジアミノ-1, 3, 5-トリアジン誘導体に関する。

【背景技術】

【0002】

種々の殺菌・消毒剤、抗生物質、合成抗菌剤などの開発により多くの感染症が克服され、人類の平均寿命の大幅な延長が達成された。しかし、一方ではこれら薬剤に対する耐性菌が数多く出現するとともに、高齢者などにおいては免疫低下などの原因により、通常では感染力の弱い細菌によるいわゆる日和見感染症も増加しており、院内感染やその他施設での集団感染が増加するなど大きな社会問題になっている。特に近年、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (M R S A) やパンコマイシン耐性腸球菌 (V R E) あるいは最近はパンコマイシン耐性M R S A、多剤耐性緑膿菌、肺炎球菌やセラチア菌などによる従来の薬剤では治療できない感染症が急増しており、これらの有効な予防や治療法の開発が切望されている。

【0003】

50数年前に抗マラリア剤 Proguanil の活性代謝産物である 4, 6-ジアミノ-1-(p-クロロフェニル)-1, 2-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-s-トリアジン (Cycloguanil) が発見 (非特許文献1, 2) されて以来、種々の特許出願あるいは研究報告がなされている。

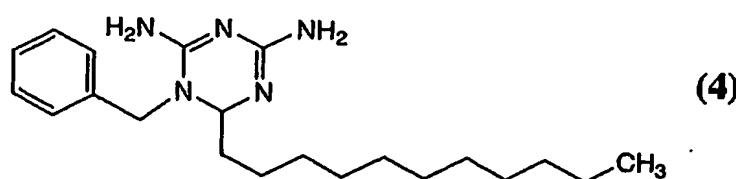
例えば、非特許文献3には、4, 6-ジアミノ-2, 2-ジメチル-s-トリアジン誘導体等の抗ビタミン、抗マラリア活性が記載されている。非特許文献4には、4, 6-ジアミノ-1, 2-ジヒドロ-2, 2-ジメチル-1-フェニル-s-トリアジン等が抗ビタミン、抗マラリア、抗癌、抗コクシジウム活性に関連して記載されている。また、特許文献1に1-(3-フェニルプロピル)-2, 4-ジアミノ-6, 6-ジメチル-1, 6-ジヒドロ-1, 3, 5-トリアジン等を殺虫剤に用いることが記載されている。特許文献2には、4, 6-ジアミノ-1, 2-ジヒドロ-1-フェニル-s-トリアジン等がカリニ原虫の成長を阻害する作用を有することが記載されている。特許文献3には、1-p-クロロフェニル-4, 6-ジアミノ-1, 2-ジヒドロ-1, 3, 5-トリアジン等を駆虫剤 (抗マラリア剤など) に用いることが記載されている。しかし、前記公知文献には抗菌活性について何ら言及されていない。

特許文献4には、抗マラリア作用の他にさらに抗菌活性を持つ化合物として、4, 6-ジアミノ-1, 2-ジヒドロ-1, 3, 5-トリアジン誘導体が、特許文献5には抗マラリア・抗菌活性化合物として4, 6-ジアミノ-1, 2-ジヒドロ-1, 3, 5-トリアジン誘導体が記載されているが、これら公知文献に記載の化合物は、いずれも1, 2-ジヒドロ-1, 3, 5-トリアジン環の1位に-O-を介在基とする置換基を有するから、本発明化合物とは別異の化合物であるのみならず、抗菌作用のデータも記載されていない。

【0004】

特許文献6には、その実施例5に除草作用を有する下記式(4)で示される化合物が記載されているが、その抗菌作用については何ら記載されていない。

【化1】



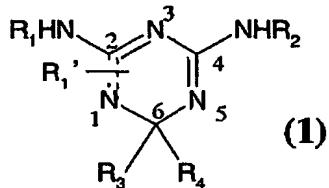
活性を調べた結果、一般式（1）で示される2, 4-ジアミノ-1, 3, 5-トリアジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩がグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広く、強い増殖抑制効果ならびに殺菌効果を持つことを見出し、本発明を完成するに至った。

【0009】

すなわち、本発明は、

1) 下記一般式（1）；

【化4】



(式中、R₁は、(i) 水素、(ii) 置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、(iii) 置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(iv) 置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基、(v) 置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基、または(vi) 置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキル-アルキル基を表す。

R₁'は、(a) R₁が水素のときは、ジヒドロトリアジン環の1位に置換している(i) 置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、(ii) 置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(iii) 置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基、(iv) 置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基、または(v) 置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキル-アルキル基を表し、(b) R₁が水素以外のときは、ジヒドロトリアジン環の1位または3位の窒素原子に結合している水素を表す。

R₂は、水素または置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基を表す。

R₃及びR₄は、R₃が水素または置換基を有してもよい炭素数1～3のアルキル基であり、R₄が水素または置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基であるか、又はR₃とR₄とが隣接する炭素原子と一緒にになって、スピロシクロアルカンまたはアルキルスピロシクロアルカンを形成することを表す。

破線は二重結合の位置が1、2位または2、3位のいずれかであることを表す。)で示される化合物もしくはその互変異性体またはそれらの薬理学的に許容され得る塩を有効成分として含有することを特徴とする抗菌剤、

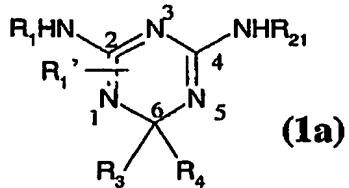
【0010】

2) R₂及びR₄のいずれか一方が、置換基を有してもよい炭素数7～16のアルキル基であることを特徴とする上記1)に記載の抗菌剤、

【0011】

3) 下記一般式（1a）；

【化5】



(式中、R₁は、(i) 水素、(ii) 置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、(iii) 置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(iv) 置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基、(v) 置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基、または(vi) 置換

基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキルーアルキル基を表す。

R_1' は、(a) R_1 が水素のときは、ジヒドロトリアジン環の1位に置換している(i)置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、(ii)置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(iii)置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基、(iv)置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基、または(v)置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキルーアルキル基を表し、(b) R_1 が水素以外のときは、ジヒドロトリアジン環の1位または3位の窒素原子に結合している水素を表す。

R_{21} は、置換基を有してもよい炭素数7～16のアルキル基を表し、

R_3 及び R_4 は、 R_3 が水素または置換基を有してもよい炭素数1～3のアルキル基であり、 R_4 が水素または置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基であるか、又は R_3 と R_4 とが隣接する炭素原子と一緒になって、スピロシクロアルカンまたはアルキルスピロシクロアルカンを形成することを表す。

破線は二重結合の位置が1、2位または2、3位のいずれかであることを表す。)で示される化合物もしくはその互変異性体またはそれらの塩、

【0012】

4) R_1 が、(i) 水素、(ii) 置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、(iii) 置換基を有してもよいナフチル基、(iv) 置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基、(v) 置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基、または(vi) 置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキルーアルキル基であり、

R_1' が、(a) R_1 が水素のときは、ジヒドロトリアジン環の1位に置換している(i)置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、(ii)置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(iii)置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基、又は(iv)置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基であることを特徴とする上記3)記載の化合物もしくはその互変異性体またはそれらの塩、

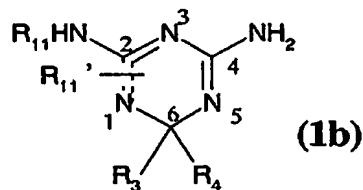
【0013】

5) R_1 が、置換基を有してもよいフェニル基又はフェニルアルキル基であり、 R_3 が、置換基を有してもよい炭素数1～3のアルキル基であり、 R_4 が、置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基であることを特徴とする上記3)記載の化合物もしくはその互変異性体またはそれらの塩、

【0014】

6) 下記一般式(1b)；

【化6】



(式中、 R_{11} は、(i) 水素、(ii) 置換基を有してもよいフェニル基、(iii) 置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(iv) 置換基を有してもよい複素環基もしくは複素環アルキル基、または(v) 置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキルーアルキル基を表す。

R_{11}' は、(a) R_{11} が水素のときは、ジヒドロトリアジン環の1位に置換している(i)置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(ii)置換基を有してもよい複素環基もしくは複素環アルキル基、(iii)置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基、または(iv)置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキルーアルキル基を表し、(b) R_{11} が水素以外のときは、ジヒドロトリア

ジン環の1位または3位の窒素原子に結合している水素を表す。

R₃ 及び R₄ は、R₃ が水素または置換基を有してもよい炭素数1～3のアルキル基であり、R₄ が水素または置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基であるか、又はR₃ とR₄ とが隣接する炭素原子と一緒にになって、スピロシクロアルカンまたはアルキルスピロシクロアルカンを形成することを表す。

破線は二重結合の位置が1、2位または2、3位のいずれかであることを表す。

ただし、R₁₁’ 及び R₄ の少なくとも一方は、置換基を有してもよい炭素数7～16のアルキル基である。)

で示される化合物もしくはその互変異性体またはそれらの塩、

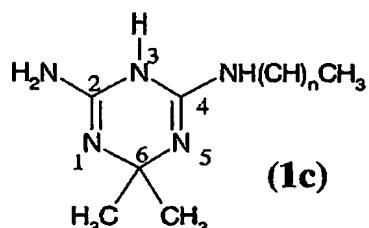
【0015】

7) R₁₁ が、置換基を有してもよいフェニル基であることを特徴とする上記6) に記載の化合物もしくはその互変異性体またはそれらの塩、

【0016】

8) 下記一般式(1c)；

【化7】



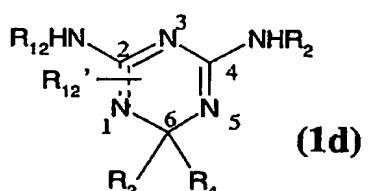
(式中、nは13～15の整数を表す。)

で示される化合物もしくはその互変異性体またはそれらの塩、及び

【0017】

9) 下記一般式(1d)；

【化8】



(式中、R₁₂ は、水素、または置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基を表す。)

R₁₂’ は、(a) R₁₂ が水素のときは、ジヒドロトリアジン環の1位に置換している置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基を表し、(b) R₁₂ が水素以外のときは、ジヒドロトリアジン環の1位または3位の窒素原子に結合している水素を表す。

R₂ は、水素または置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基を表す。

R₃ 及び R₄ は、R₃ が水素または置換基を有してもよい炭素数1～3のアルキル基であり、R₄ が水素または置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基であるか、又はR₃ とR₄ とが隣接する炭素原子と一緒にになって、スピロシクロアルカンまたはアルキルスピロシクロアルカンを形成することを表す。

破線は二重結合の位置が1、2位または2、3位のいずれかであることを表す。) で示される化合物もしくはその互変異性体またはそれらの塩、

に関する。

【発明の効果】

【0018】

本発明の有効成分である化合物(1)は強い抗菌作用および殺菌作用を有しているので

、抗菌剤あるいは殺菌・消毒剤として極めて有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0019】

以下、式(1)で示される本発明に用いられる化合物、及び式(1a)、(1b)並びに(1d)で示される化合物について詳細に説明する。

式(1)中の各置換基について説明する。

置換基R₁は、(i)水素、(i i)置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、(i i i)置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(i v)置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基、もしくは複素環アミノアルキル基、(v)置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基、または(v i)置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキルーアルキル基である。

ここで、「フェニルアルキル基」としては、直鎖状または分枝状の炭素数1～6のアルキル基がフェニル基に結合したものが挙げられ、例えば、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピルまたは3-フェニルプロピルが好適な例として挙げられる。

「ナフチル基」としては、1-ナフチルまたは2-ナフチルなどが挙げられる。

「ナフチルアルキル基」としては、直鎖状または分枝状の炭素数1～6のアルキル基がナフチル基に結合したものが挙げられ、例えば、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、1-ナフチルエチルまたは2-ナフチルエチルなどが好適な例として挙げられる。

【0020】

「複素環基」としては、窒素原子、酸素原子およびイオウ原子から選択される1～3個の原子を含有し、ベンゼン環が縮合してもよい3～6員の複素環基が挙げられ、例えば、2-ピリジル、3-ピリジルもしくは4-ピリジルなどのピリジル、ピラジニル、例えば2-フリルなどのフリル、例えば2-チアゾリルなどのチアゾリル、例えば1-ピペリジルなどのピペリジル、例えば1-ピペラジルなどのピペラジル、テトラヒドロフリル、2-オキソテトラヒドロフリル、チエニル、ピロリル、ピロリジニル、オキサゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、テトラヒドロピラニル、2-オキソテトラヒドロピラニル、ピリミジニル、ピリダジニル、モルホリニル、1, 3, 5-トリアジニル、1, 2, 4-トリアジニル、例えば2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリルもしくは8-キノリルなどのキノリル、または、例えば1-イソキノリルメチル、3-イソキノリルメチル、4-イソキノリルメチルもしくは5-イソキノリルメチルなどのイソキノリルなどが挙げられる。

「複素環アルキル基」としては、直鎖状または分枝状の炭素数1～6のアルキル基が上記複素環基に結合したものが挙げられ、例えば、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-ピリジルエチル、3-ピリジルエチル、4-ピリジルエチル、ピラジニルメチル、ピラジニルエチル、2-フリルメチル、2-フリルエチル、2-チアゾリルメチル、2-チアゾリルエチル、4-ピペリジルメチル、2-キノリルメチル、3-キノリルメチル、4-キノリルメチル、5-キノリルメチル、8-キノリルメチル、1-イソキノリルメチル、3-イソキノリルメチル、4-イソキノリルメチルまたは5-イソキノリルメチルなどが好適な例として挙げられる。

「複素環アミノアルキル基」としては、直鎖状または分枝状の炭素数1～12のアルキル基が複素環アミノ基に結合したものが挙げられ、例えば、4-アミノジヒドロ-1, 3, 5-トリアジン-2-イルアミノ基、4-アルキルアミノジヒドロ-1, 3, 5-トリアジン-2-イルアミノ基または4-フェニルアルキルアミノジヒドロ-1, 3, 5-トリアジン-2-イルアミノ基などが好適な例として挙げられる。

【0021】

「炭素数1～16のアルキル基」としては、直鎖状もしくは分岐状のアルキル基が挙げられ、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、tert-オクチル、n-ノニル、n-デシル、n-ウンデシル、n-ドデシル、n-トリ

デシル、n-テトラデシル、n-ペンタデシル、n-ヘキサデシルなどが好適な例として挙げられる。

「環状アルキル基」としては、例えば炭素数3～6のシクロアルキル基が挙げられ、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル等が挙げられる。

「環状アルキル-アルキル基」としては、直鎖状または分枝状の炭素数1～6のアルキル基が上記環状アルキル基に結合したものが挙げられ、例えば、シクロヘキシルメチル、1-シクロヘキシルエチルまたは2-シクロヘキシルエチルなどが好適な例として挙げられる。

【0022】

上記フェニル基もしくはフェニルアルキル基のベンゼン環、ナフチル基もしくはナフチルアルキル基のナフタレン環、複素環基もしくは複素環アルキル基、複素環アミノアルキル基の複素環、炭素数1～16のアルキル基または環状アルキル基もしくは環状アルキル-アルキル基の環状アルキルは、置換基を有していてもよい。かかる置換基の例としては、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、C₁～6アルキル基、C₁～6ハロアルキル基、C₃～6シクロアルキル基、C₆～10アリール基、C₆～10アリールオキシ基、C₁～6アルコキシ基、C₁～6ハロアルコキシ基、C₃～6シクロアルキルオキシ基、C₁～7アルカノイル基、カルボキシル基、カルバモイル基、C₂～7アルコキシカルボニル基、C₂～7ハロアルコキシカルボニル基、C₇～11アリールオキシカルボニル基、C₄～7シクロアルキルオキシカルボニル基、アミノ基、C₁～6アルキルアミノ基、C₁～6ハロアルキルアミノ基、ジC₁～6アルキルアミノ基、C₁～7アルカノイルアミノ基、環状アミノ基、C₂～7アルキルアミノカルボニル基、メルカプト基、スルホン酸基、スルホンアミド基、C₁～6アルキルチオ基、C₁～6ハロアルキルチオ基、C₁～6アルキルスルホニル基、C₁～6ハロアルキルスルホニル基、C₁～6アルキルスルホニルオキシ基、C₁～6ハロアルキルスルホニルオキシ基、C₁～6アルキルスルホニルアミノ基、C₁～6ハロアルキルスルホニルアミノ基などが挙げられる。かかる置換基は化学的に許容される任意の位置に同一または異なって1～6個、好ましくは1～3個程度置換していくてもよい。

【0023】

上記「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子等が挙げられる。

「C₁～6アルキル基」としては、直鎖状もしくは分枝状であってよく、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、sec-ペンチル、インペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシルまたはイソヘキシル等が挙げられる。

「C₁～6ハロアルキル基」としては、例えば、クロロメチル、ブロモメチル、1-クロロエチルまたはトリフルオロメチル等が挙げられる。

「C₃～6シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が挙げられる。

「C₆～10アリール基」としては、例えば、フェニル、ナフチル等が挙げられ、フェニルが好ましい。

「C₆～10アリールオキシ基」としては、例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等が挙げられ、フェニルオキシが好ましい。

「C₁～6アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシまたはイソブトキシ等が挙げられる。

「C₁～6ハロアルコキシ基」としては、例えば、トリフルオロメトキシ等が挙げられる。

「C₃～6シクロアルキルオキシ基」としては、例えば、シクロプロピロルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ等が挙げられる。

【0024】

「C₁-7 アルカノイル基」としては、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイルまたはヘキサノイル等が挙げられる。

「C₂-7 アルコキシカルボニル基」としては、例えば炭素数1～6、好ましくは1～4の直鎖状および分枝状のアルキル基とカルボキシル基がエステル結合したものがあげられ、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-ブロボキシカルボニル、イソブロボキシカルボニル、n-ブロボキシカルボニルまたはイソブロトキシカルボニル等が挙げられる。

「C₂-7 ハロアルコキシカルボニル基」としては、例えば、クロロメトキシカルボニル、ブロモメトキシカルボニルまたは(1-クロロ)エトキシカルボニル等が挙げられる。

「C₄-7 シクロアルキルオキシカルボニル基」としては、例えば、シクロプロボキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル等が挙げられる。

「C₇-11 アリールオキシカルボニル基」としては、例えば、フェニルオキシカルボニルまたはナフタレンオキシカルボニル等が挙げられる。

【0025】

「C₁-6 アルキルアミノ基」としては、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、n-ブロピルアミノ、イソブロピルアミノ、sec-ブチルアミノまたはn-ペンチルアミノ等が挙げられる。

「C₁-6 ハロアルキルアミノ基」としては、例えば、トリフルオロメチルアミノ等が挙げられる。

「C₁-7 アルカノイルアミノ基」としては、上記C₁-7 アルカノイル基にアミノ基が結合している置換基が挙げられる。

「環状アミノ基」としては、例えばモルホリノ基等が挙げられる。

「C₂-7 アルキルアミノカルボニル基」としては、上記C₁-6 アルキルアミノ基にカルボニル基が結合している置換基が挙げられる。

【0026】

「C₁-6 アルキルチオ基」としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-ブロピルチオ、イソブロピルチオ、sec-ブチルチオまたはn-ペンチルチオ等が挙げられる。

「C₁-6 ハロアルキルチオ基」としては、例えば、トリフルオロメチルチオ等が挙げられる。

「C₁-6 アルキルスルホニル基」としては、例えば、メタノスルホニル、エタノスルホニル、n-ブロピルスルホニル、イソブロピルスルホニル、n-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニル、n-ペンチルスルホニル、sec-ペンチルスルホニル、イソペンチルスルホニル、ネオペンチルスルホニル、n-ヘキシルスルホニルまたはイソヘキシルスルホニル等が挙げられる。

「C₁-6 ハロアルキルスルホニル基」としては、例えば、クロロメチルスルホニルまたはトリフルオロメチルスルホニル等が挙げられる。

「C₁-6 アルキルスルホニルアミノ基」または「C₁-6 ハロアルキルスルホニルアミノ基」としては、上記「C₁-6 ハロアルキルスルホニル基」または「C₁-6 ハロアルキルスルホニル基」にアミノ基が結合している置換基が挙げられる。

【0027】

置換基R₁としては、(i)水素、(ii)置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、(iii)炭素数1～16のアルキル基、または(iv)環状アルキルアルキル基が好ましい。フェニルアルキル基としては、ベンジル基または2-フェニルエチル基がより好ましい。フェニル基もしくはフェニルアルキル基のベンゼン環の置換基としては、ハロゲン原子、より好ましくはフッ素原子もしくは塩素原子；水酸基；C₁-6 アルキル基、より好ましくはメチル基、tert-ブチル基；C₁-6 ハロアルキル基、

より好ましくはトリフルオロメチル基；C₁～6アルコキシ基、より好ましくはメトキシ基；C₁～6ハロアルコキシ基、より好ましくはトリフルオロメトキシ基などが挙げられる。置換基R₁として、より好ましくは、フェニル基、ベンジル基、4-クロロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、2,3,4-トリフルオロフェニル基、4-t-ブチルフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-メトキシ-4-t-ブチルフェニル基、4-トリフルオロメトキシフェニル基、4-ヒドロキシルベンジル基、3,4-ジクロロベンジル基、2,3,4-トリクロロベンジル基、4-メチルベンジル基、4-トリフルオロメチルベンジル基、4-メトキシベンジル基、3,4-ジメトキシベンジル基、2-(4-メトキシフェニル)-エチル基、エチル基、イソプロピル基、n-ヘキシル基、n-ヘプチル基、n-オクチル基、n-テトラデシル基、シクロヘキシルメチル基などが挙げられる。

【0028】

置換基R₁'は、(a) R₁が水素のときは、ジヒドロトリアジン環の1位に置換している(i)置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、(ii)置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(iii)置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基、もしくは複素環アミノアルキル基、(iv)置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基、または(v)置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキル-アルキル基を表す。これらの置換基については、上記置換基R₁で述べたとおりである。

また、置換基R₁'は、(b) R₁が水素以外のときは、ジヒドロトリアジン環の1位または3位の窒素原子に結合している水素を表す。

【0029】

置換基R₂およびR₄は、水素または置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基を表す。ここで、炭素数1～16のアルキル基としては、直鎖状または分枝状のいずれであってもよく、例えば、上述したR₁で例示したものなどが挙げられる。R₂が水素のとき、R₁およびR₄の少なくとも一方は、置換基を有してもよい炭素数6～16のアルキル基であることが好ましく、炭素数12～16のアルキル基であることがより好ましく、炭素数13～15のアルキル基であることが最も好ましい。本発明において、より好ましくはR₂およびR₄のいずれか一方が炭素数6～16、好ましくは炭素数7～16のアルキル基であり、他方が水素または炭素数1～6のアルキル基である。より好ましくは、R₂およびR₄のいずれか一方が炭素数7～13、より好ましくは8～12の直鎖状アルキル基であり、他方が水素またはメチル基である。

【0030】

置換基R₃は、水素または置換基を有してもよい炭素数1～3のアルキル基を表す。ここで、炭素数1～3のアルキル基としては、直鎖状または分枝状のいずれであってもよく、例えば、メチル、エチル、プロピルまたはイソプロピルが挙げられる。また、前記炭素数1～3のアルキル基は、シクロプロピル基のように環を形成していくてもよい。

R₃、R₄については、R₃、R₄およびそれらが結合している炭素原子が一緒になって、スピロシクロアルカンまたはアルキルスピロシクロアルカンを形成することができる。この場合、R₂が置換基を有してもよい炭素数6～16、好ましくは炭素数7～16のアルキル基であることが好ましい。スピロシクロアルカンにおいては、環を構成する炭素数が3～16、好ましくは3～12、より好ましくは3～8、さらに好ましくは4～6である。また、「アルキルスピロシクロアルカン」としては、前記スピロシクロアルカンの化学的に許容される任意の位置に、炭素数1～6のアルキル基が置換可能な数の範囲内で結合している置換基が挙げられる。

【0031】

置換基R₂、R₃およびR₄がアルキル基である場合、該アルキル基は置換基を有してもよい。アルキル基の置換基としては、ハロゲン原子、C₁～6アルコキシ基、C₁～6アルキルチオ基、C₁～6ハロアルコキシ基、C₁～6ハロアルキルチオ基、水酸基、アミノ基、C₁～6アルキルアミノ基、ジC₁～6アルキルアミノ基、C₁～7アルカノイ

ルアミノ基、ホルミル基、C₁～6アルコキシカルボニル基、C₁～6ハロアルコキシカルボニル基、カルバモイル基、メルカプト基またはシアノ基等が挙げられる。置換基の位置は化学的に許容される範囲で特に限定されず、また置換基数は置換可能な数の範囲内であればよく、好ましくは1から6である。

また、R₃とR₄が同一でなく、かつR₁とR₂が同一でないときは、ジヒドロトリアジン環の6位炭素における二種の光学異性体が存在するが、どちらの異性体も上記化合物の範囲に含まれる。

【0032】

上記一般式(1)で示される化合物において、破線で示される二重結合は、R₁が水素で、かつジヒドロトリアジン環の1位にR₁'が置換している場合は2、3位に位置し、1位が無置換の場合は1、2位または2、3位に位置する。しかし、一般式(1)で示される化合物には、この他にもいくつかの互変異性体が存在し、環境により二重結合は移動しうる。本発明はこれら互変異性体の全てを包含する。

【0033】

以下、式(1a)中の各基について説明する。

式(1a)中の置換基R₁及びR₁'は、上記式(1)で説明した通りである。

本発明においては、上記置換基R₁が、(i)水素、(ii)置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、(iii)置換基を有してもよいナフチル基、(iv)置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基、(v)置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基、または(vi)置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキルーアルキル基であり、

R₁'が、(a)R₁が水素のときは、ジヒドロトリアジン環の1位に置換している(i)置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、(ii)置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(iii)置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基、又は(iv)置換基を有してもよい炭素数1～16(より好ましくは炭素数7～16)のアルキル基であるのが好ましい。

R₂は、置換基を有してもよい炭素数7～16のアルキル基を表す。「炭素数7～16のアルキル基」としては、例えば、直鎖状もしくは分岐状の炭素数7～16のアルキル基が挙げられ、例えばn-ヘプチル、n-オクチル、tert-オクチル、n-ノニル、n-デシル、n-ウンデシル、n-ドデシル、n-トリデシル、n-テトラデシル、n-ペンタデシル、n-ヘキサデシルなどが好適な例として挙げられる。炭素数7～16のアルキル基が有してもよい置換基は、上記式(1)で説明した置換基と同じであってよい。

式(1a)中の置換基R₃及びR₄については、上記式(1)で説明した通りであるが、式(1b)においては、置換基R₃が置換基を有してもよい炭素数1～3のアルキル基であり、R₄が置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基であるのが好ましい。

式(1a)中の破線についても上記式(1)で説明した通りである。

【0034】

以下、式(1b)中の各基について説明する。

置換基R₁は、(i)水素、(ii)置換基を有してもよいフェニル基、(iii)置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(iv)置換基を有してもよい複素環基もしくは複素環アルキル基、または(v)置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキルーアルキル基を表す。これらの基は、それぞれ上記R₁で説明した各基と同じであってよい。本発明においては、上記R₁が置換基を有してもよいフェニル基であるのが好ましい。

置換基R₁'は、(a)R₁が水素のときは、ジヒドロトリアジン環の1位に置換している(i)置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、(ii)置換基を有してもよい複素環基もしくは複素環アルキル基、(iii)置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基、または(iv)置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキルーアルキル基を表す。これらの基は、それぞれ上記R₁'で説明し

た各基と同じであってよい。

また、置換基 R_{11}' は、(b) R_{11} が水素以外のときは、ジヒドロトリアジン環の1位または3位の窒素原子に結合している水素を表す。

式(1b)中の置換基 R_3 及び R_4 については、上記式(1)で説明した通りである。

式(1b)中の破線についても上記式(1)で説明した通りである。

式(1b)において、 R_{11} 及び R_4 の少なくとも一方は、置換基を有してもよい炭素数7~16のアルキル基である。「置換基を有してもよい炭素数7~16のアルキル基」は、上記式(1a)で説明した基と同じである。

【0035】

以下、式(1d)中の各基について説明する。

式(1d)中の置換基 R_{12} は、水素、または置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基を表す。

式(1d)中の置換基 R_{12}' は、(a) R_{12} が水素のときは、ジヒドロトリアジン環の1位に置換している置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基を表し、(b) R_{12} が水素以外のときは、ジヒドロトリアジン環の1位または3位の窒素原子に結合している水素を表す。上記置換基 R_{12} 及び R_{12}' における「置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基」は、上記式(1)で説明した通りである。

式(1d)中の置換基 R_2 、 R_3 及び R_4 は、上記式(1)で説明した通りである。式(1d)中の破線についても上記式(1)で説明した通りである。

【0036】

以上述べてきた化合物(1)は塩を形成していてよい。そのような塩としては、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、乳酸、酪酸、イソ酪酸、トリフルオロ酢酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、フマール酸、コハク酸、コハク酸モノアミド、グルタミン酸、酒石酸、シユウ酸、クエン酸、グリコール酸、グルコン酸、アスコルビン酸、安息香酸、フタール酸、サルチル酸、アントラニル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸もしくはメタンスルホン酸などの有機酸との塩；塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、炭酸、ホウ酸もしくは炭酸などの無機酸との塩が挙げられる。上記酸付加塩は、例えば、(a)上記化合物(1)と酸を直接混合するか、(b)それらの一方を溶媒あるいは含水溶媒に溶解させて混合するか、あるいは(c)溶媒もしくは含水溶媒中に上記化合物(1)と酸を投入して混合する等の通常の塩形成方法を採用して製造される。

【0037】

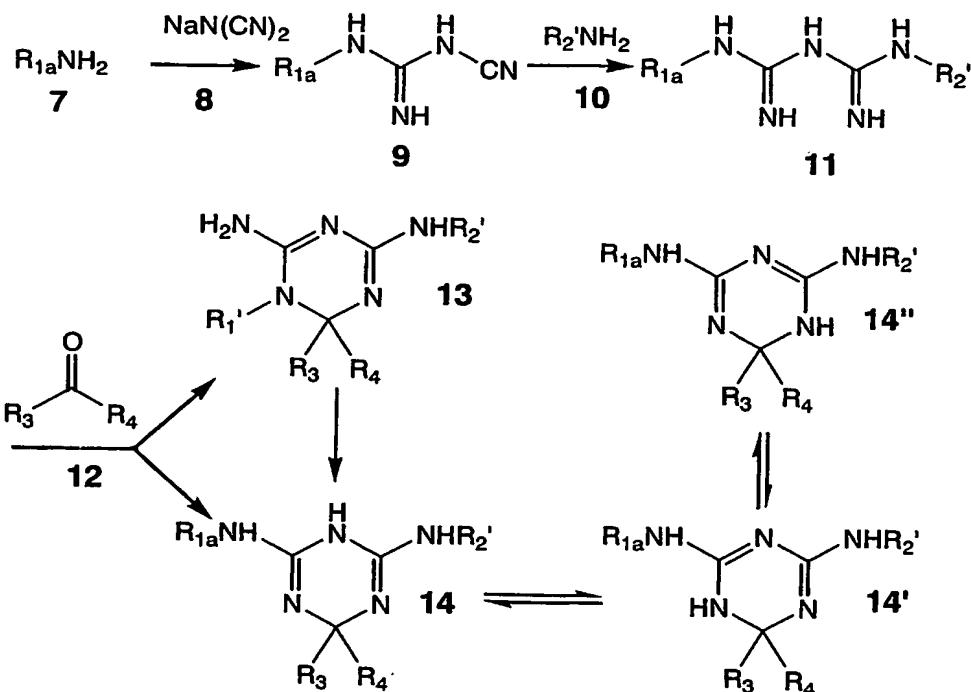
上記化合物(1)がカルボキシル基またはスルホン酸基などの酸性基を有する場合、上記化合物(1)はツビッターイオン塩となるが、該塩は、例えばナトリウム塩もしくはカリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩もしくはマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩またはアンモニウム塩などの無機塩基との塩；例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミンもしくはN,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどの有機塩基との塩などの塩基付加塩であってもよい。また、上記化合物(1)の塩は、例えばアルギニン、リジンもしくはオルニチンなどの塩基性アミノ酸との塩；例えばアスパラギン酸などの酸性アミノ酸との塩であってもよい。

上記化合物(1)の塩は、薬理学的に許容され得るものであることが好ましく、酸付加塩であることがより好ましく、酢酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、メタンスルホン酸塩、マロン酸塩またはシユウ酸塩等がさらに好ましい。

また、上記化合物(1)が外用剤または殺菌・消毒剤として使用される場合は、上記化合物(1)は金属塩、例えばAg、MnまたはZnなどと安定な配位化合物を形成してもよい。

【0038】

次に本発明の有効成分である化合物(1)の製造方法を説明する。化合物(1)またはその塩は例えば次のようにして製造することができる。

製造方法1
【化9】

(式中、R₂'は置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基を示し、R_{1a}は、上記R₁又はR₁₁を示し、他のすべての記号は上記と同意義である。)

【0039】

製造方法1に、R₂が炭素数1～16のアルキル基(R₂')である一般式(1)で示される化合物の製造方法を示す。本法によれば、まず、化合物(7)を酸付加塩(例、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸などの塩)に変換後、溶媒(例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミドなど)中、ナトリウムジシアナミド(化合物(8))と反応させてシアノグアニジン誘導体(化合物(9))を製造する。化合物(7)を酸付加塩に変換せず、当量の酸(例、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸など)の存在下に化合物(8)と反応させることにより、同様に化合物(9)を製造することができる。化合物(8)の使用量は化合物(7)1モルに対して約1～2モル当量、好ましくは約1～1.3モル当量、反応温度は通常約60℃～150℃、好ましくは約80℃～120℃である。生成する化合物(9)は用いた酸との塩の形で得られるが、必要により水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムなどを用いて中和することにより遊離塩基の形で採取することもできる。

【0040】

つぎに、酸(例、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸など)の存在下、溶媒(例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミドなど)中、化合物(9)にアルキルアミン(化合物(10))を反応させてビグアナイド誘導体(化合物(11))を製造する。酸および化合物(10)の使用量は化合物(9)1モルに対して約1～2モル当量、好ましくは約1～1.3モル当量、反応温度は通常約60℃～170℃、好ましくは約110℃～150℃である。生成する化合物(11)は用いた酸と塩の形で得られるが、必要により水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムなどを用いて中和することにより遊離塩基の形で採取することもできる。

【0041】

つぎに、化合物(11)に化合物(12)を反応させて目的化合物である化合物(13)または(14)、(14')もしくは(14'')を製造する。化合物(11)は酸付加塩あるいは遊離塩基の形で反応に用いることができる。化合物(12)としてはケトン、アルデヒドの他、これらの等価体、例えばアセタール類などが使用できる。本反応は化合物(12)を溶媒とするか、化合物(12)に他の溶媒(例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド及びこれらの混合溶媒など)を加えた混合液を溶媒とするか、または溶媒中で酸(例、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸など)もしくは塩基(例、ピペリジン、ピリジン、トリエチルアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)の存在下で行なわれる。本反応はR_{1a}の種類や反応条件によって生成物が異なる。通常、酸の存在下では化合物(14)と化合物(13)の混合物が生成するが、R_{1a}がフェニル基などのときは化合物(13)が優先的に生成する。一方、塩基の存在下ではR_{1a}の種類に関係なく化合物(14)が優先的に生成することが多い。酸および塩基の使用量は化合物(11)1モルに対して約0.1～3モル当量、好ましくは約0.3～1.5モル当量である。化合物(12)を溶媒としないとき、化合物(12)の使用量は化合物(11)1モルに対して約1～1.2モル当量、好ましくは約1～2モル当量、反応温度は通常、常温～150℃程度、好ましくは約60℃～80℃である。酸の存在下では化合物(13)と化合物(14)は用いた酸の塩として得られるが、必要により水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムなどを用いて中和することにより遊離塩基の形で採取することができる。化合物(13)と化合物(14)の酸塩または遊離塩基はシリカゲルカラムクロマトグラフィーまたは再結晶などにより分離、精製することができる。

【0042】

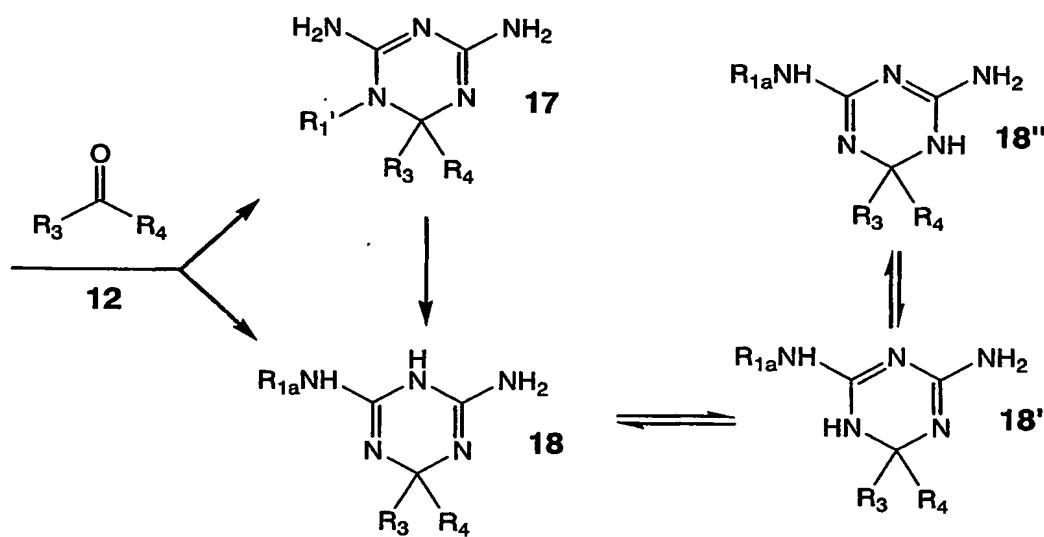
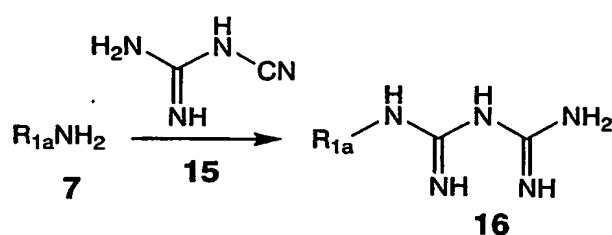
また、得られた化合物(13)あるいは化合物(13)と(14)の混合物は塩基(例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)を含む水または含水溶媒(例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリルなど)中で加熱して、化合物(14)に転移することができる。反応温度は通常約50℃～100℃、好ましくは約80℃～100℃である。化合物(14')は、化合物(14)の互変異性体である。

以上のようにして得られた化合物(13)、(14)、(14')もしくは(14'')の遊離塩基は酢酸エステル(例、酢酸エチルなど)で抽出すると、酢酸エステルの加水分解を伴って、酢酸塩に変換することができ、また、水、溶媒(例、エタノール、メタノール、アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトンなど)または含水溶媒中、前述した酸あるいは酸塩(例、塩化ナトリウム、臭化ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、硝酸ナトリウム、硝酸カリウムなど)を用いて適宜の有機または無機の酸付加塩に導くことができ、これら酸付加塩は再結晶またはクロマトグラフィーにより精製することができる。

【0043】

製造方法2

【化10】



(式中、すべての記号は上記と同意義である。)

【0044】

製造方法2に、R₂が水素である一般式(1)で示される化合物の製造方法を示す。本法によれば、まず、化合物(7)を酸付加塩(例、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸などの塩)に変換後、溶媒(例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミドなど)中、ジシアノジアミド(化合物(15))と反応させてビグアナイド誘導体(化合物(16))を製造する。化合物(7)は酸付加塩に変換せず、当量の酸(例、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸など)の存在下、化合物(15)と反応させることにより、同様に化合物(16)を製造することができる。化合物(15)の使用量は化合物(7)1モルに対して約1~2モル当量、好ましくは約1~1.3モル当量、反応温度は通常約60℃~150℃、好ましくは約80℃~100℃である。生成する化合物(16)は用いた酸との塩の形で得られるが、必要により水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムなどを用いて中和することにより遊離塩基の形で採取することもできる。

【0045】

つぎに化合物(16)に化合物(12)を反応させて目的化合物である化合物(17)、(18)、(18')もしくは(18'')を製造する。化合物(16)と化合物(12)との反応は上記した化合物(11)と化合物(12)との反応と全く同様にして行なうことができ、さらに化合物(17)は化合物(13)の場合と全く同様にして化合物(18)に転移することができる。化合物(18')、(18'')は、化合物(18)の互変異性体である。

上記のようにして得られる化合物(1)において、ジヒドロトリアジン環の6位が不斉炭素である場合、二種の光学異性体は通常の光学分割法によりそれぞれの異性体に分離す

することができる。すなわち、光学活性カルボン酸（例、D-およびL-乳酸、D-およびL-マンデル酸、D-およびL-リンゴ酸、D-およびL-酒石酸、ジベンゾイル-D-およびL-酒石酸、ジトルオイル-L-およびD-酒石酸、L-およびD-アスパラギン酸、D-およびL-グルタミン酸などの酸性アミノ酸、D-およびL-アミノ酸のN-保護基置換誘導体など）またはスルホン酸（例、カンファースルホン酸など）を用いてジアステレオマー塩を形成させて目的の塩を単離精製後、これを中和する方法、優先晶出法、あるいは光学活性なカラムを用いる高速液体クロマトグラフ法などが適宜用いられる。

【0046】

本発明の抗菌剤の有効成分である化合物（1）のうち、化合物（1a）、（1b）、（1c）及び（1d）は新規化合物である。

化合物（1）の好ましい態様としては、一般式（1）中のR₂及びR₄のいずれか一方が、置換基を有してもよい炭素数7～16のアルキル基である化合物が挙げられる。

化合物（1a）の好ましい態様としては、一般式（1a）中のR₁が、（i）水素、（i i）置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、（i i i）置換基を有してもよいナフチル基、（i v）置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基、（v）置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基、または（v i）置換基を有してもよい環状アルキル基もしくは環状アルキル-アルキル基であり、R₁'が、（a）R₁が水素のときは、ジヒドロトリアジン環の1位に置換している（i）置換基を有してもよいフェニル基もしくはフェニルアルキル基、（i i）置換基を有してもよいナフチル基もしくはナフチルアルキル基、（i i i）置換基を有してもよい複素環基、複素環アルキル基もしくは複素環アミノアルキル基、又は（i v）置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基である化合物が挙げられる。より好ましい態様としては、上記一般式（1a）中のR₁が、置換基を有してもよいフェニル基又はフェニルアルキル基であり、R₃が、置換基を有してもよい炭素数1～3のアルキル基であり、R₄が、置換基を有してもよい炭素数1～16のアルキル基である化合物が挙げられる。

【0047】

また、化合物（1b）の好ましい態様としては、上記一般式（1b）中のR₁が、置換基を有してもよいフェニル基である化合物が挙げられる。

【0048】

化合物（1）は経口投与あるいは非経口投与によるヒトおよびその他の哺乳動物（イヌ、ネコ、ヒツジ、ブタ、ウマ、ウシなど）、鳥類（ニワトリ、カモ、アヒル、ウズラ、シチメンチョウなど）、および魚類（タイ、ハマチ、ウナギなど）の細菌感染症の予防、治療に有用なばかりでなく、外用の殺菌・消毒剤としても極めて有用である。外用の殺菌・消毒剤として用いる場合は創傷部位、火傷部位または辱創部位などの殺菌・消毒の目的、手術前後の手術部位の殺菌・消毒の目的に使用できるばかりでなく、医療従事者の手もしくは腕などの殺菌・消毒や、医療器具もしくは医療環境（建物およびその施設など）の殺菌・消毒に用いることができる。

【0049】

本発明にかかる医薬としては、化合物（1）または薬理学的に許容され得る塩をそのまま用いてもよいが、一般的には前記有効成分と1または2以上の製剤用添加物とを含む医薬製剤の形態を有することが好ましい。医薬製剤としては、例えば、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、坐剤、注射剤、ペースト剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、ゲル状クリーム剤、ローション剤、乳剤、懸濁剤、湿布剤、硬膏剤、リニメント剤、エアゾール剤、シロップ剤、口腔剤、点眼剤または点鼻剤などが挙げられる。前記錠剤は、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠もしくはフィルムコーティング錠などのコーティングを施した錠剤、または二重錠や多層錠であってよい。中でも、本発明にかかる医薬は、外用剤の剤形を有することが好ましく、外用液剤の剤形を有することがより好ましい。

【0050】

上記のような医薬製剤は、それ自体製剤学の分野で周知または慣用の方法に従って製造

することが可能である。

本発明にかかる医薬において、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤または顆粒剤などの固形製剤の製造には、例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、界面活性剤または滑沢剤などを製剤用添加物として用いることができる。賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖もしくはブドウ糖等の糖類、デンプン等のデンプン類、結晶セルロース等が挙げられる。結合剤としては、例えば、グルコースやマルチトールなどの糖類もしくは糖アルコール類、デンプンなどの多糖類、ゼラチンなどの天然高分子類、メチルセルロースもしくはカルボキシメチルセルロースなどのセルロース誘導体、ポリビニルピロリドンなどの合成高分子化合物等が挙げられる。崩壊剤としては、例えば、澱粉、アルギン酸ソーダ、コーンスター、ヒドロキシプロピルスター、ポリビニルピロリドンまたはクロスカルメロースナトリウム等が挙げられる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸塩、タルク、ホウ酸末またはポリエチレングリコール等が挙げられる。界面活性剤としては、例えば、脂肪酸エステル等が挙げられる。

【0051】

本発明にかかる医薬が坐剤の剤形を有する場合は、親油性基剤、水溶性基剤または乳剤性基剤に、化合物（1）または薬理学的に許容され得る塩、および所望により、例えば、局所麻酔薬、抗ヒスタミン剤、局所收敛剤、サルファ剤、抗生物質、瘡傷治療薬、界面活性剤、ビタミン類、生薬エキス、胆汁酸類、防腐剤、賦形剤、吸収促進剤またはアミノ酸等を含有することにより本発明にかかる医薬を製造することができる。

【0052】

本発明にかかる医薬が注射剤の剤形を有する場合は、水溶性溶剤または非水溶性溶剤などの溶剤に、化合物（1）または薬理学的に許容され得る塩、および所望により溶解補助剤、緩衝剤または無痛化剤等の製剤用添加剤を含有することにより本発明にかかる医薬を製造することができる。本発明の注射剤は、殺菌され、かつ血液と等張であることが好ましく、血液と等張にするために食塩、ブドウ糖またはグリセリンなどを含有していてもよい。さらに、所望により着色料、保存料、香料、風味剤、甘味剤等を医薬製剤中に含有していてもよい。

【0053】

本発明にかかる医薬が軟膏剤の剤形を有する場合、例えば、ワセリン、流動パラフィン、シリコンもしくは植物油などの油脂性基材；例えば、親水ワセリンもしくは精製ラノリンなどの乳剤性基剤；例えば、マクロゴールなどの水溶性基材などの基材に、化合物（1）または薬理学的に許容され得る塩、および所望により、例えば、陰イオン型もしくは非イオン型界面活性剤などの乳化剤またはパラオキシ安息香酸エステル類などの保存剤等の製剤用添加剤を含有することにより本発明にかかる医薬を製造することができる。

【0054】

本発明にかかる医薬がゲル剤の剤形を有する場合、水にゲル化剤（例、カルボキシビニル重合体、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロースまたはアルギン酸プロピレングリコールエステル等）などを加えて得られる基材に、化合物（1）または薬理学的に許容され得る塩、および所望により、例えば、低級アルコール、中和剤、界面活性剤または吸収促進剤などの製剤用添加剤を含有することにより本発明にかかる医薬を製造することができる。

【0055】

本発明にかかる医薬がクリーム剤の剤形を有する場合、例えば高級脂肪酸エステル類（例：ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、セバシン酸ジエチル、ラウリン酸ヘキシル、イソオクタン酸セチル等）、低級アルコール（例：エタノール、イソプロパノール等）、炭水化物（例：流動パラフィン、スクワラン等）、多価アルコール（例：プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール等）または高級アルコール（例：2-ヘキシルデカノール、セタノール、2-オクチルドデカノール等）等を含む基材に、化合物（1）または薬理学的に許容され得る塩、および所望により、例えば、乳化剤、防腐剤、吸

収促進剤またはかぶれ防止剤などの製剤用添加剤を含有することにより本発明にかかる医薬を製造することができる。

また、クリーム剤とゲル剤の中間の性質を有するゲル状クリーム剤とするためには、上記のクリーム剤にゲル化剤および中和剤を加えればよい。

【0056】

本発明にかかる医薬が外用液剤の剤形を有する場合、溶剤に、化合物(1)または薬理学的に許容され得る塩、および所望により、例えば、緩衝剤、安定化剤、防腐剤、pH調製剤、溶剤、溶解補助剤、着香剤、ゲル化剤、矯味剤または清涼化剤等などの製剤用添加剤を含有させることにより本発明にかかる医薬を製造することができる。前記溶剤としては、例えばグリセリン、プロピレングリコール、エタノール、イソプロパノール、ブチレングリコール、水、ソルビトール、マンニトール、キシリトール、ブドウ糖、イプシロンアミノカプロン酸、グリシン、グルタミン酸塩、ヒアルロン酸ナトリウム、ポリエチレングリコール類、カルボキシビニルポリマー類やセタノール、ステアリルアルコールなどの高級アルコール類、中鎖脂肪酸エステル類やミリスチン酸イソプロピルなどの脂肪酸エステル類、ステアリン酸などの高級脂肪酸、スクワラン、流動パラフィン、白色ワセリンまたは精製ラノリンなどを挙げることができる。

ここで、外用液剤としては、洗浄、注入、湿布、吸入、噴霧、浣腸、塗布、薬浴、清拭、消毒、点眼、洗眼、点耳または点鼻など外用に供する液体製剤が挙げられる。

【0057】

本発明の外用液剤を通常噴射剤と共に用いることによりエアゾール剤を製造することができる。噴射剤としては通常エアゾールに用いられるジメチルエーテル、液化石油ガス、N₂ガス、亜酸化窒素ガス、CO₂ガス、代替フロンガス等を挙げることができる。噴射剤を用いないで圧縮空気を用いることもできる。また、これらの混合物を用いてもよい。

【0058】

本発明にかかる医薬の投与経路、投与量および投与頻度は特に限定されず、治療すべき病態の種類、患者の年齢および体重、症状および疾患の重篤度などの種々の条件に応じて適宜選択することが可能である。より具体的には、抗菌症剤としての治療上の用量は、経口投与の場合、成人1日当たり約0.001～100mg/kg程度である。本発明に係る医薬が抗菌、殺菌または消毒を目的とする外用剤である場合、有効成分が0.01～10重量%となるように調整されていることが好ましい。

【実施例】

【0059】

次に実施例をあげて本発明をさらに具体的に説明する。なお、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。

【0060】

(実施例1)

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-デシルアミノ-2-(4'-メトキシベンジルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N¹-(4-メトキシベンジル)-N⁵-デシル-ビグアニド・2塩酸塩2.0g(4.6ミリモル)にメタノール80ml、アセトン120ml、濃塩酸0.1mlを加えて21時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を80%アセトニトリル水溶液に溶解後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム・メタノール・酢酸混液(9:0.5:0.5)で溶出]に付して精製し、無色樹脂状の固体1.7gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 0.87(3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.1-1.6(16H, m), 1.40(6H, s, (CH₃)₂C), 3.28(2H, br d t-1 i k e, NHCH₂), 3.77(3H, s, CH₃O), 4.45(2H, d, J=5Hz, ArCH₂NH), 6.81(2H, d, J=8Hz, ArH), 7.11(1H, br t-1 i k e, NHCH₂), 7.19(2H, d, J=8Hz, ArH), 7.45(1H, br t-1 i k e, ArCH₂NH), 8.47, 8.60

(each 1H, br s, NH, NH⁺).

¹H-¹H COSYによりNHCH₂ (δ : 3. 28) とNHCH₂ (δ : 7. 11), ArCH₂NH (δ : 4. 45) とArCH₂NH (δ : 7. 45) シグナル間にカップリングが認められた。また、トリアジン環NHとNH⁺ (δ : 8. 47, 8. 60) シグナルは他のプロトンとのカップリングを認めなかった。

【0061】

(実施例2)

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-デシルアミノ-2-ベンジルアミノ-1, 3, 5-トリアジン・メタンスルホン酸塩

N¹-ベンジル-N⁵-デシル-ビグアナイド・2塩酸塩 11. 0 g (27. 2ミリモル) のメタノール 150 ml 溶液に 5N 水酸化ナトリウム水溶液 16 ml を加え、60℃で 30 分攪拌後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をクロロホルムで抽出し、抽出液を水洗後、減圧下で溶媒を留去し、残渣にアセトン 100 ml、ピペリジン 16 g (19. 0ミリモル) を加えて 17 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を水洗し、減圧下で十分に乾燥して無色樹脂状の固体 10. 0 g を得た。次に、その 2. 5 g (6. 7ミリモル) をアセトン 50 ml に溶かし、メタンスルホン酸 16 g (16. 7ミリモル) を加えた後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を 70% アセトニトリル水溶液に溶かし、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (9:1. 5) で溶出] に付して精製し、エーテルを加えて結晶化させて融点 50℃以下の無色結晶 2. 6 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0. 88 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1. 1-1. 6 (16H, m), 1. 40 (6H, s, (CH₃)₂C), 2. 76 (3H, s, CH₃SO₃⁻), 3. 22 (2H, br dt-1 like, NHCH₂), 4. 50 (2H, d, J = 6 Hz, ArCH₂NH), 7. 16 (1H, br t-1 like, NH), 7. 2-7. 3 (5H, m, ArH), 7. 60 (1H, t, J = 6 Hz, NH), 7. 96, 8. 09 (each 1H, br s, NH, NH⁺).

【0062】

(実施例3)

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-2-(3', 4'-ジメトキシベンジルアミノ)-4-デシルアミノ-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N¹-(3, 4-ジメトキシベンジル)-N⁵-ドデシル-ビグアナイド・2塩酸塩 3. 5 g (7. 5ミリモル) にメタノール 75 ml、アセトン 120 ml、濃塩酸 0. 2 ml を加えて 24 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (9:1. 2) で溶出] に付して精製し、70% アセトニトリル水溶液に溶解後、減圧下で溶媒を留去し、減圧下で十分に乾燥して無色樹脂状の固体 2. 2 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0. 87 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1. 1-1. 6 (16H, m), 1. 42 (6H, s, (CH₃)₂C), 3. 30 (2H, br dt-1 like, NHCH₂), 3. 85, 3. 86 (each 3H, s, CH₃O), 4. 46 (2H, d, J = 6 Hz, ArCH₂), 6. 7-6. 9 (3H, m, ArH), 7. 12, 7. 46 (each 1H, br t-1 like, NH), 8. 51, 8. 63 (each 1H, br s, NH, NH⁺).

【0063】

(実施例4)

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-デシルアミノ-2-(4'-メトキシフェネチルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N¹-(4-メトキシフェネチル)-N⁵-デシル-ビグアナイド・2塩酸塩 2. 0 g (4. 5ミリモル) にメタノール 125 ml、アセトン 80 ml、濃塩酸 0. 2 ml を加えて 24 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール・酢酸混液 (8:0. 6:0. 6) で溶出] に付して精

製し、70%アセトニトリル水溶液に溶解後、減圧下で溶媒を留去し、減圧下で十分に乾燥して無色樹脂状の固体2.1gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.87 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.12-1.6 (16H, m), 1.43 (6H, s, (CH₃)₂C), 2.80 (2H, t, J=7Hz, ArCH₂CH₂NH), 3.33 (2H, br dt-like, NHCH₂), 3.51 (2H, br dt-like, ArCH₂CH₂NH), 3.77 (3H, s, CH₃O), 6.82 (2H, d, J=9Hz, ArH), 7.11 (2H, d, J=9Hz, ArH), 7.08-7.16 (1H, over 1ap, NHCH₂), 7.21 (1H, br t-like, ArCH₂CH₂NH), 8.49, 8.51 (each 1H, br s, NH, NH⁺).

¹H-¹H COSYによりNHCH₂ (δ: 3.33) とNHCH₂ (δ: 7.08-7.16)、ArCH₂CH₂NH (δ: 2.80) とArCH₂CH₂NH (δ: 3.51)、ArCH₂CH₂NH (δ: 3.51) とArCH₂CH₂NH (δ: 7.21) シグナル間にカップリングが認められた。また、トリアジン環NHとNH⁺シグナル (δ: 8.49、8.51) は他のプロトンとのカップリングを認めなかった。

【0064】

(実施例5)

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-ノニルアミノ-2-(4'-メトキシフェニルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N¹-(4-メトキシフェニル)-N⁵-ノニル-ビグアナイド・2塩酸塩2.0g (4.6ミリモル) にメタノール100ml、アセトン40ml、濃塩酸0.2mlを加えて20時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を含水エタノールに溶解後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール・酢酸混液 (8:0.7:0.7) で溶出] に付して精製し、無色樹脂状の固体1.2gを得た。

¹H-NMR (CD₃OD) : 0.90 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.2-1.5 (18H, m, (CH₂)₆, (CH₃)₂C), 1.66 (2H, m, NHCH₂CH₂), 2.91 (2H, t, J=7Hz, ArCH₂CH₂), 3.29 (2H, t, J=6Hz, NHCH₂CH₂), 3.56 (2H, t, J=7Hz, ArCH₂CH₂), 3.77 (3H, s, CH₃O), 6.88 (2H, d, J=9Hz, ArH), 7.22 (2H, d, J=9Hz, ArH).

【0065】

(実施例6)

4-ウンデシルアミノ-3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-2-(4'-メトキシフェニルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N¹-(4-メトキシフェニル)-N⁵-ウンデシル-ビグアナイド・2塩酸塩2.0g (4.3ミリモル) にメタノール100ml、アセトン40ml、濃塩酸0.2mlを加えて16時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール・酢酸混液 (8:0.5:0.5) で溶出] に付して精製し、含水エタノールに溶解後、減圧下で溶媒を留去し、減圧下で十分に乾燥して無色樹脂状の固体1.6gを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.85 (3H, m, CH₃), 1.0-1.6 (18H, m), 1.35 (6H, s, (CH₃)₂C), 2.74 (2H, m, ArCH₂CH₂), 3.26 (2H, m, NHCH₂), 3.42 (2H, m, ArCH₂CH₂), 3.72 (3H, s, CH₃O), 6.86 (2H, m, ArH), 7.14 (2H, m, ArH), 7.1-8.4 (3H, m, NH×3), 8.49 (1H, br s, NH⁺).

【0066】

(実施例7)

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-デシルアミノ-2-(4'-ヒドロキシベ

ンジルアミノ) - 1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N^1 - (4-ヒドロキシベンジル) - N^5 - デシルービグアナイド・2塩酸塩 1. 9 g (4. 5ミリモル) にメタノール 25 ml、アセトン 40 ml、濃塩酸 0. 1 ml を加えて 30 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を 80% アセトニトリル水溶液で再結晶して、融点 109~111°C の無色結晶を 0. 4 g 得た。

1H -NMR (CDCl₃) δ : 0. 87 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1. 2 - 1. 6 (16H, m), 1. 46 (6H, s, (CH₃)₂C), 3. 32 (2H, br dt - like, NHCH₂), 4. 41 (2H, d, J = 6 Hz, ArCH₂), 6. 81 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 7. 11 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 7. 24 (2H, m, NH₂ × 2), 8. 13, 8. 44, 8. 83 (each 1H, br s, NH, OH, NH⁺)

【0067】

(実施例 8)

4-オクチルアミノ-3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-2-(4'-ヒドロキシベンジルアミノ) - 1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N^1 - (4-ヒドロキシベンジル) - N^5 - オクチルービグアナイド・2塩酸塩 1.6 g (4. 6ミリモル) にメタノール 25 ml、アセトン 40 ml、濃塩酸 0. 1 ml を加えて 40°C で 63 時間攪拌、次いで 8 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を 80% アセトニトリル水溶液に溶解後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (8:2) で溶出] に付して精製し、無色樹脂状の固体 1.6 g を得た。

1H -NMR (CDCl₃) δ : 0. 87 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1. 0 - 1. 6 (12H, m), 1. 40 (6H, s, (CH₃)₂C), 3. 31 (2H, m, NHCH₂), 4. 42 (2H, m, ArCH₂), 6. 82 (2H, d, J = 7 Hz, ArH), 7. 09 (2H, d, J = 7 Hz, ArH), 7. 0 - 7. 2 (1H, over 1 app), 7. 26, 8. 19, 8. 25 (each 1H, m).

【0068】

(実施例 9)

4-ウンデシルアミノ-3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-2-(4'-ヒドロキシベンジルアミノ) - 1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N^1 - (4-ヒドロキシベンジル) - N^5 - ウンデシルービグアナイド・2塩酸塩 2. 0 g (4. 5ミリモル) にメタノール 25 ml、アセトン 40 ml、濃塩酸 0. 1 ml を加えて 26 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (8:1. 5) で溶出] に付して精製し、更に 80% アセトニトリル水溶液で再結晶して、融点 110~112°C の無色結晶 0. 73 g を得た。

1H -NMR (CDCl₃) δ : 0. 88 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1. 1 - 1. 6 (20H, m), 1. 46 (6H, s, (CH₃)₂C), 3. 32 (2H, br dt - like, NHCH₂), 4. 41 (2H, d, J = 5 Hz, ArCH₂), 6. 80 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 7. 11 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 7. 25 (2H, m, NH₂ × 2), 8. 13, 8. 44, 8. 86 (each 1H, br s, NH, OH, NH⁺).

【0069】

(実施例 10)

3, 6-ジヒドロ-4-デシルアミノ-2-(4'-メトキシフェネチルアミノ) - 1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N^1 - (4-メトキシフェネチル) - N^5 - デシルービグアナイド・2塩酸塩 2. 5 g (5. 6ミリモル) に n-ブタノール 200 ml、メチラール 6 ml (67. 8ミリモル)、濃塩酸 0. 7 ml を加えて 68 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、80% アセトニトリル水溶液に溶解後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ

イー [クロロホルム・メタノール・酢酸混液 (8:0.7:0.7) で溶出] に付して精製し、無色樹脂状の固体 0.7 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.87 (3H, t, J=7 Hz, CH₃), 1.1-1.9 (16H, m), 2.80 (2H, t, J=7 Hz, ArCH₂CH₂), 3.34 (2H, br dt-1 ike, NHCH₂), 3.52 (2H, br dt-1 ike, ArCH₂CH₂), 3.78 (3H, s, CH₃O), 4.47 (2H, s, CH₂), 6.83 (2H, d, J=8 Hz, ArH), 7.12 (2H, d, J=8 Hz, ArH), 7.3-7.5 (2H, m, NH×2), 8.24 (2H, m, NH, NH⁺).

【0070】

(実施例 11)

4-ウンデシルアミノ-3, 6-ジヒドロ-6-メチル-2-(4'-メトキシベンジルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

氷冷下、N¹-(4-メトキシベンジル)-N⁵-ウンデシルビグアナイド・2塩酸塩 4.0 g (8.9ミリモル) にエタノール 100 ml、アセトアルデヒド 5 ml (8.9.2ミリモル)、濃塩酸 0.4 ml を加えて 24 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (9:1.5) で溶出] に付して精製し、70%アセトニトリル水溶液に溶解後、減圧下で溶媒を留去し、減圧下で十分に乾燥して無色樹脂状の固体 1.4 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (3H, t, J=7 Hz, CH₃), 1.2-1.4 (16H, m), 1.33 (3H, d, J=6 Hz, HCCCH₃), 1.50 (2H, m, NHCH₂CH₂), 3.29 (2H, br dt-1 ike, NHCH₂CH₂), 3.77 (3H, s, CH₃O), 4.45 (2H, d, J=6 Hz, ArCH₂NH), 4.72 (1H, m, HCCCH₃), 6.82 (2H, d, J=9 Hz, ArH), 7.19 (2H, d, J=9 Hz, ArH), 7.27 (1H, br t-1 ike, NH), 7.58 (1H, t, J=6 Hz, NH), 8.33, 8.45 (each 1H, br s, NH, NH⁺).

【0071】

(実施例 12)

4-オクチルアミノ-2-(3', 4'-ジクロルベンジルアミノ)-3, 6-ジヒドロ-6-ジメチル-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩 (1)、

2-アミノ-4-オクチルアミノ-1-(3', 4'-ジクロルベンジル)-1, 6-ジヒドロ-6-ジメチル-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩 (2)

N¹-(3', 4'-ジクロルベンジル)-N⁵-オクチルビグアナイド・塩酸塩 1.8 g (4.4ミリモル) にメタノール 25 ml、アセトン 40 ml、濃塩酸 0.1 ml を加えて 24 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を 80%アセトニトリル水溶液に溶解後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、クロロホルム・メタノール混液 (95:5) 第1主溶出画分より無色樹脂状の固体 (1) 0.5 g、第2主溶出画分より無色樹脂状の固体 (2) 0.7 g を得た。

(1) ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.87 (3H, t, J=7 Hz, CH₃), 1.2-1.6 (12H, m), 1.45 (6H, s, (CH₃)₂C), 3.24 (2H, br dt-1 ike, NHCH₂), 4.46 (2H, d, J=6 Hz, ArCH₂NH), 7.11 (1H, d, J=8 Hz, ArH), 7.15 (1H, br t-1 ike, NHCH₂), 7.35 (1H, d, J=8 Hz, ArH), 7.36 (1H, s, ArH), 7.71 (1H, br t-1 ike, ArCH₂NH), 8.54, 8.58 (each 1H, br s, NH, NH⁺).

¹H-¹H COSYにより NHCH₂ (δ: 3.24) と NHCH₂ (δ: 7.15)、ArCH₂NH (δ: 4.46) と ArCH₂NH (δ: 7.71) シグナル間にカップリングが認められた。また、トリアジン環NHとNH⁺シグナル (δ: 8.54, 8.58) は他のプロトンとのカップリングを認めなかった。

(2) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 0.88 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1.1-1.6 (12H, m), 1.47 (6H, s, (CH₃)₂C), 3.21 (2H, m, NHCH₂), 4.79 (2H, m, ArCH₂), 5.9-6.6 (2H, br, NH₂), 7.05-7.45 (3H, m, ArH), 7.30-7.45 (1H, over 1ap, NHCH₂), 9.03 (1H, m, NH⁺).

$^1\text{H-}^1\text{H COSY}$ によりNHCH₂ (δ : 3.21) とNHCH₂ (δ : 7.30-7.45) シグナル間にカップリングが認められた。また、NH₂ (δ : 5.9-6.6) およびNH⁺ (δ : 9.03) シグナルは他のプロトンとのカップリングを認めなかった。

【0072】

(実施例13)

2-アミノ-1, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-ノニルアミノ-1- (2', 3', 4' -トリフルオロフェニル)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩 N^1 - (2, 3, 4-トリフルオロアニリノ)-N⁵-ノニルビグアナイド・2塩酸塩 1.3g (3.0ミリモル) にメタノール 50ml、アセトン 80ml、濃塩酸 0.1ml を加えて 16 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール・酢酸混液 (9:0.5:0.5) で溶出] に付して精製し、80%エタノール水溶液に溶解後、減圧下で溶媒を留去し、減圧下で十分に乾燥して淡黄色樹脂状の固体 1.2g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 0.88 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1.1-1.6 (14H, m), 1.44 (6H, s, (CH₃)₂C), 3.32 (2H, br dt-like, NHCH₂), 7.12 (1H, m, ArH), 8.46 (1H, m, ArH).

【0073】

(実施例14)

2-アミノ-1, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-デシルアミノ-1- (4' -メトキシフェニル)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩 N^1 - (4-メトキシフェニル)-N⁵-デシルビグアナイド・2塩酸塩 1.5g (3.6ミリモル) にメタノール 50ml、アセトン 40ml、濃塩酸 0.2ml を加えて 20 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (9:1) で溶出] に付して精製し、残渣を 80%アセトニトリル水溶液に溶解後、減圧下で溶媒を留去し、減圧下で十分に乾燥して淡黄色樹脂状の固体 0.92g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 0.88 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1.1-1.7 (16H, m), 1.49 (6H, s, (CH₃)₂C), 3.33 (2H, br dt-like, NHCH₂), 3.86 (3H, s, CH₃O), 4.4-5.5 (2H, br, NH₂), 7.02 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 7.19 (2H, d, J = 9 Hz, ArH), 7.95 (1H, t, J = 6 Hz, NHCH₂), 9.83 (1H, m, NH⁺).

【0074】

(実施例15)

4-アミノ-3, 6-ジヒドロ-6-ドデシル-2- (4' -メトキシフェニルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩 (1)、

2, 4-ジアミノ-1, 6-ジヒドロ-6-ドデシル-1- (4' -メトキシフェニル)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩 (2)

N^1 - (4-メトキシフェニル)-ビグアナイド・塩酸塩 5.0g (18.4ミリモル) にエタノール 100ml、1-トリデカナール 8.8ml (37.1ミリモル)、濃塩酸 0.8ml を加えて 22 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、クロロホルム・メタノール混液 (9:1.5) 第 1 主溶出画分を 70%アセトニトリル水溶液より再結晶して、融点 100~102℃の無

色結晶(1) 0.92g、第2主溶出画分を70%アセトニトリル水溶液より再結晶して、融点165~170℃の無色結晶(2) 1.1gを得た。

(1) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 0.87 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.2~1.5 (20H, m), 1.64 (2H, m, HCCCH₂), 2.78 (2H, t, J=8Hz, ArCH₂CH₂NH), 3.50 (2H, br dt-1ik e, ArCH₂CH₂NH), 3.77 (3H, s, CH₃O), 4.63 (1H, br t-1ike, HCCCH₂), 6.82 (2H, d, J=8Hz, ArH), 7.12 (2H, d, J=8Hz, ArH), 7.46 (1H, t, J=6Hz, ArCH₂CH₂NH), 8.43, 8.77 (each 1H, m, NH, NH⁺).

$^1\text{H-}^1\text{H COSY}$ によりHCCCH₂ (δ : 1.64) とHCCCH₂ (δ : 4.63), ArCH₂CH₂NH (δ : 2.78) とArCH₂CH₂NH (δ : 3.50), ArCH₂CH₂NH (δ : 3.50) とArCH₂CH₂NH (δ : 7.46) シグナル間にカップリングが認められた。また、トリアジン環NHとNH⁺シグナル (δ : 8.43、8.77) は他のプロトンとのカップリングを認めなかった。

(2) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 0.87 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.0~1.5 (20H, m), 1.60 (2H, m, HCCCH₂), 2.91 (2H, m, ArCH₂CH₂), 3.10, 4.02 (each 1H, m, m, ArCH₂CH₂), 3.78 (3H, s, CH₃O), 4.20 (1H, m, HCCCH₂), 6.84 (2H, d, J=9Hz, ArH), 6.8~7.4 (2H, br, NH₂), 7.20 (2H, d, J=9Hz, ArH), 8.05 (2H, m, NH₂), 8.54 (1H, br s, NH⁺).

【0075】

(実施例16)

4-アミノ-3, 6-ジヒドロ-6-ドデシル-2-(4'-メトキシベンジルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩(1)、
2, 4-ジアミノ-1, 6-ジヒドロ-6-ドデシル-1-(4'-メトキシベンジル)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩(2)

N¹-(4-メトキシベンジル)-ビグアナイド・塩酸塩5.0g (19.4ミリモル) にエタノール100ml、1-トリデカナール9.2ml (38.7ミリモル)、濃塩酸0.8ml を加えて24時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、クロロホルム・メタノール混液(9:1.5) 第1主溶出画分を70%アセトニトリル水溶液より再結晶して、融点162~164℃の無色結晶(1) 3.0g、第2主溶出画分を70%アセトニトリル水溶液より再結晶して、融点182~184℃の無色結晶(2) 1.3gを得た。

(1) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 0.87 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.2~1.5 (20H, m), 1.68 (2H, m, HCCCH₂), 3.77 (3H, s, CH₃O), 4.42 (2H, m, ArCH₂NH), 4.63 (1H, br t-1ike, HCCCH₂), 4.9~5.2 (1H, br, NH), 6.83 (2H, d, J=8Hz, ArH), 7.18 (2H, d, J=8Hz, ArH), 7.72 (1H, t, J=6Hz, ArCH₂NH), 8.45, 8.69 (each 1H, br s, NH, NH⁺).

(2) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 0.88 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.0~1.6 (20H, m), 1.66 (2H, m, HCCCH₂), 3.78 (3H, s, CH₃O), 3.97, 4.91 (each 1H, m, m, ArCH₂), 4.33 (1H, m, HCCCH₂), 6.82 (2H, d, J=8Hz, ArH), 7.13 (2H, d, J=8Hz, ArH), 6.4~8.9 (3H, br, NH×3), 8.28 (1H, m, NH).

【0076】

(実施例17)

4-アミノ-6-オクチル-3, 6-ジヒドロ-2-(4'-トリフルオロメチルベン

ジルアミノ) -1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N^1 - (4-トリフルオロメチルベンジル) -ビグアナイド・塩酸塩 5.0 g (16.9ミリモル) にエタノール 100 ml、1-ノナール 4.4 ml (25.6ミリモル)、濃塩酸 0.7 ml を加えて 26 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (9:1.5) で溶出] に付して精製し、残渣を 80% エタノール水溶液に溶解後、減圧下で溶媒を留去し、減圧下で十分に乾燥して無色樹脂状の固体 2.3 g を得た。

1H -NMR (CDCl₃) δ : 0.87 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1.0-1.5 (12H, m), 1.70 (2H, m, HCC₂), 4.57 (2H, d, J = 6 Hz, ArCH₂ NH), 4.73 (1H, t, J = 6 Hz, HCC₂), 5.3-5.8 (1H, br, NH), 6.8-7.5 (1H, br, NH), 7.40 (2H, d, J = 8 Hz, ArH), 7.56 (2H, d, J = 8 Hz, ArH), 8.07 (1H, t, J = 6 Hz, ArCH₂ NH), 8.49, 8.59 (each 1H, br s, NH, NH⁺).

【0077】

(実施例 18)

4-アミノ-3, 6-ジヒドロ-6-デシル-2-(4'-トリフルオロメチルベンジルアミノ) -1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩 (1)、

2, 4-ジアミノ 1, 6-ジヒドロ-6-デシル-1-(4'-トリフルオロメチルベンジル) -1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩 (2)

N^1 - (4-トリフルオロメチルベンジル) -ビグアナイド・塩酸塩 5.0 g (16.9ミリモル) にエタノール 100 ml、1-ウンデカナール 5.3 ml (25.7ミリモル)、濃塩酸 0.7 ml を加えて 24 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、クロロホルム・メタノール混液 (9:1.5) 第1主溶出画分を 80% アセトニトリル水溶液より再結晶して融点 163~166℃ の無色結晶 (1) 1.41 g、第2主溶出画分を 80% アセトニトリル水溶液より再結晶して融点 208~211℃ の無色結晶 (2) 0.87 g を得た。

(1) 1H -NMR (CDCl₃) δ : 0.88 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1.0-1.5 (16H, m), 1.70 (2H, m, HCC₂), 4.58 (2H, d, J = 6 Hz, ArCH₂ NH), 4.73 (1H, t, J = 6 Hz, HCC₂), 5.6-6.3 (1H, br, NH), 6.7-7.3 (1H, br, NH), 7.42 (2H, d, J = 8 Hz, ArH), 7.57 (2H, d, J = 8 Hz, ArH), 8.08 (1H, t, J = 6 Hz, ArCH₂ NH), 8.49, 8.50 (each 1H, br s, NH, NH⁺).

(2) 1H -NMR (CDCl₃) δ : 0.88 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1.0-1.8 (18H, m), 4.31, 5.19 (each 1H, ABq, J = 17 Hz, ArCH₂), 4.51 (1H, m, HCC₂), 6.9-7.4 (2H, br, NH₂), 7.45 (2H, d, J = 8 Hz, ArH), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz, ArH), 7.91 (2H, br s, NH₂), 9.04 (1H, br s, NH⁺).

【0078】

(実施例 19)

4-アミノ-6-ウンデシル-3, 6-ジヒドロ-2-(4'-トリフルオロメチルベンジルアミノ) -1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N^1 - (4-トリフルオロメチルベンジル) -ビグアナイド・塩酸塩 5.0 g (16.9ミリモル) にエタノール 100 ml、1-ドデカナール 5.6 ml (25.4ミリモル)、濃塩酸 0.7 ml を加えて 26 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (9:1.5) で溶出] に付して精製し、アセトニトリル水溶液を加えて融点 144~149℃ の無色結晶 2.4 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (3H, t, J=7 Hz, CH₃), 1.1-1.5 (18H, m), 1.69 (2H, m, HCC₂), 4.57 (2H, d, J=6 Hz, ArCH₂NH), 4.72 (1H, t, J=6 Hz, HCC₂), 5.3-5.8 (1H, br, NH), 6.9-7.4 (1H, br, NH), 7.40 (2H, d, J=8 Hz, ArH), 7.56 (2H, d, J=8 Hz, ArH), 8.06 (1H, br, t-like, ArCH₂NH), 8.47, 8.58 (each 1H, br s, NH, NH⁺).

【0079】

(実施例20)

2,4-ジアミノ-1,6-ジヒドロ-6-ヘプチル-1-(4'-tert-ブチルフェニル)-1,3,5-トリアジン・塩酸塩

N¹-(4-tert-ブチルフェニル)-ビグアナイド・塩酸塩 6.0 g (22.2ミリモル) にエタノール 100 ml、1-オクタナール 4.3 g (33.1ミリモル)、濃塩酸 0.9 ml を加えて 20 時間還流後、減圧下で溶媒を濃縮、冷却し、析出した無色結晶をろ別し、80%エタノール水溶液で再結晶して融点 239~241℃の無色結晶を 4.2 g 得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.77 (3H, t, J=7 Hz, CH₃), 1.0-1.4 (10H, m), 1.24 (9H, s, (CH₃)₂C), 1.49 (2H, m, HCC₂), 4.85 (1H, m, HCC₂), 6.3-6.8 (1H, br, NH), 7.2-7.8 (2H, over lap, NH), 7.23 (2H, d, J=9 Hz, ArH), 7.47 (2H, d, J=9 Hz, ArH), 8.71 (1H, br s, NH⁺).

【0080】

(実施例21)

6-オクチル-2,4-ジアミノ-1,6-ジヒドロ-1-(4'-tert-ブチルフェニル)-1,3,5-トリアジン・塩酸塩

N¹-(4-tert-ブチルフェニル)-ビグアナイド・塩酸塩 5.0 g (18.5ミリモル) にエタノール 100 ml、1-ノナール 4.8 ml (27.9ミリモル)、濃塩酸 0.8 ml を加えて 15 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (9:1.5) で溶出] に付して精製し、更に 70%アセトニトリル水溶液より再結晶して融点 231~234℃の無色結晶 1.6 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.86 (3H, t, J=6 Hz, CH₃), 1.1-1.5 (12H, m), 1.36 (9H, s, (CH₃)₃C), 1.67 (2H, m, HCC₂), 4.91 (1H, m, HCC₂), 5.2-5.6 (1H, br, NH), 6.4-6.8 (1H, br, NH), 7.22 (2H, d, J=9 Hz, ArH), 7.55 (2H, d, J=9 Hz, ArH), 7.8-8.1 (1H, br, NH), 9.77 (1H, br s, NH⁺).

【0081】

(実施例22)

2,4-ジアミノ-1,6-ジヒドロ-6-ノニル-1-(4'-tert-ブチルフェニル)-1,3,5-トリアジン・塩酸塩

N¹-(4-tert-ブチルフェニル)-ビグアナイド・塩酸塩 6.0 g (22.2ミリモル) にエタノール 100 ml、1-デカナール 5.2 g (33.3ミリモル)、濃塩酸 0.9 ml を加えて 7 時間還流後、減圧下で溶媒を濃縮、冷却し、析出した結晶をろ別し、80%エタノール水溶液で再結晶して融点 238~240℃の無色結晶を 3.1 g 得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.78 (3H, t, J=7 Hz, CH₃), 1.0-1.4 (14H, m), 1.24 (9H, s, (CH₃)₃C), 1.49 (2H, m, HCC₂), 4.85 (1H, m, HCC₂), 6.4-6.8 (1H, br

, NH), 7.2-7.8 (2H, m, NH), 7.23 (2H, d, J=8Hz, ArH), 7.47 (2H, d, J=8Hz, ArH), 8.74 (1H, m, NH⁺).

【0082】

(実施例23)

4-アミノ-3, 6-ジヒドロ-6-ノニル-2-(4'-tert-ブチルアニリノ)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

実施例22の化合物2.0g (4.9ミリモル) にエタノール50ml、水50mlを加え、5N水酸化ナトリウム溶液でpH11~12に調節後、2時間還流を行い、冷却後、析出した結晶をろ別し、メタノールより再結晶し、得られた無色結晶にメタノール50mlを加え、加熱溶解後、濃塩酸0.9mlを加え、減圧下で溶媒を留去し、70%アセトニトリル水溶液に溶解後、減圧下で溶媒を留去し、減圧下で十分に乾燥して無色樹脂状の固体1.2gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.85 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.1-1.6 (14H, m), 1.29 (9H, s, (CH₃)₃C), 1.74 (2H, m, HCC₂), 4.78 (1H, br t-like, HCC₂), 5.0-5.4 (1H, br, NH), 7.29 (2H, d, J=9Hz, ArH), 7.36 (2H, d, J=9Hz, ArH), 8.48 (1H, m, NH), 8.83 (1H, br s, NH), 9.52 (1H, m, NH⁺).

【0083】

(実施例24)

6-オクチル-2, 4-ジアミノ-1, 6-ジヒドロ-1-(2'-メトキシ-5'-tert-ブチルフェニル)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N¹-(2-メトキシ-5-tert-ブチルフェニル)-ビグアナイド・塩酸塩6.0g (20.0ミリモル) にエタノール100ml、1-ノナール3.7g (26.2ミリモル)、濃塩酸0.8mlを加えて20時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (9:1.5) で溶出] に付して精製し、80%エタノール水溶液に溶かし、減圧下で溶媒留去後、更にエタノール・エーテルより再結晶して融点217~219℃の淡黄色結晶2.3gを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.77 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 0.9-1.5 (14H, m), 1.21 (9H, s, (CH₃)₃C), 3.75 (3H, s, CH₃O), 4.69, 4.89 (1H, m, m, HCC₂), 6.2-6.6 (1H, br, NH), 7.00-7.60 (2H, over 1ap, NH), 7.09 (1H, m, ArH), 7.30 (1H, m, ArH), 7.41 (1H, m, ArH), 8.58, 8.63 (1H, m, m, NH⁺).

【0084】

(実施例25)

4-アミノ-6-オクチル-3, 6-ジヒドロ-2-(2'-メトキシ-5'-tert-ブチルアニリノ)-1, 3, 5-トリアジン

実施例24の化合物2.0g (4.7ミリモル) にエタノール50ml、水50mlを加え、5N水酸化ナトリウム溶液でpH11~12に調節後、2時間還流を行い、冷却後、析出した結晶をろ別し、エタノール・エーテルより再結晶して融点129~132℃の淡黄色の結晶0.7gを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.87 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.0-1.7 (14H, m), 1.28 (9H, s, (CH₃)₃C), 3.76 (3H, s, CH₃O), 4.77 (1H, br t-like, HCC₂), 5.3-5.7 (1H, br, NH), 6.75 (1H, d, J=8Hz, ArH), 6.96 (1H, d, d, J=3, 8Hz, ArH), 7.26 (1H, br s, ArH), 7.2-7.4 (2H, m, NH×2), 8.12 (1H, m, NH).

【0085】

(実施例26)

6-オクチル-2, 4-ジアミノ-1, 6-ジヒドロ-1-(4'-トリフルオロメトキシフェニル)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N^1 -(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビグアナイド・塩酸塩 5.0 g (16.8ミリモル) にエタノール 100 ml、1-ノナール 4.4 ml (25.6ミリモル)、濃塩酸 0.7 ml を加えて 9 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を含水エタノールより再結晶して融点 216~220°C の無色結晶 0.7 g を得た。

1H -NMR (DMSO-d₆) δ : 0.84 (3H, t, J=7 Hz, CH₃), 1.0-1.4 (12H, m), 1.55 (2H, m, HCC₂), 4.99 (1H, br t-like, HCC₂), 6.7-7.0 (1H, br, NH), 7.3-7.7 (2H, over lap, NH), 7.51 (2H, d, J=9 Hz, ArH), 7.55 (2H, d, J=9 Hz, ArH), 7.7-7.9 (1H, br, NH), 8.91 (1H, br s, NH⁺).

【0086】

(実施例 27)

4-アミノ-6-オクチル-3, 6-ジヒドロ-2-(4'-トリフルオロメトキシアニノ)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

実施例 26 の化合物 (含水エタノール再結晶母液の溶媒を留去) 6.4 g にエタノール 80 ml、水 50 ml を加え、5N 水酸化ナトリウム溶液で pH 11~12 に調節後、2 時間還流を行い、減圧下で溶媒を留去し、残渣をクロロホルムで抽出後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をメタノール 50 ml に溶かし、濃塩酸 2.5 ml を加えて減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (8:2) で溶出] に付して精製し、70% アセトニトリル水溶液に溶解後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を減圧下で十分に乾燥し、無色固体 2.0 g を得た。

1H -NMR (CD₃OD) δ : 0.90 (3H, t, J=7 Hz, CH₃), 1.2-1.6 (12H, m), 1.73 (2H, m, HCC₂), 4.83 (1H, m, HC₂), 7.27 (2H, d, J=9 Hz, ArH), 7.56 (2H, d, J=9 Hz, ArH).

【0087】

(実施例 28)

2, 4-ジアミノ-1, 6-ジヒドロ-6-ノニル-1-(4'-トリフルオロメトキシフェニル)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N^1 -(4-トリフルオロメトキシフェニル)-ビグアナイド・塩酸塩 5.0 g (16.8ミリモル) にエタノール 100 ml、1-デカナール 4.7 ml (25.1ミリモル)、濃塩酸 0.7 ml を加えて 16 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (8:1.5) で溶出] に付して精製し、80% エタノールより再結晶して融点 213~215°C の無色結晶 1.1 g を得た。

1H -NMR (CDCl₃) δ : 0.87 (3H, t, J=7 Hz, CH₃), 1.0-1.8 (16H, m), 4.93 (1H, m, HCC₂), 5.8-6.4 (1H, br, NH), 6.89 (1H, m, NH), 7.41 (4H, m, ArH), 7.79 (2H, m, NH₂), 9.73 (1H, m, NH⁺).

【0088】

(実施例 29)

4-アミノ-3, 6-ジヒドロ-6-ノニル-2-(4'-トリフルオロメトキシアニノ)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

実施例 28 の化合物 (80% エタノール再結晶母液の溶媒を留去) 2.8 g にエタノール 50 ml、水 50 ml を加え、5N 水酸化ナトリウム溶液で pH 11~12 に調節後、2 時間還流を行い、冷却後、析出した結晶をろ別して無色結晶 2.4 g を得た。次に、この結晶をメタノール 50 ml に溶かし、濃塩酸 1 ml を加えた後、減圧下で溶媒を留去し、70% アセトニトリル水溶液に溶解後、減圧下で溶媒を留去し、減圧下で十分に乾燥し

て無色固体16gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃-D₂O) δ: 0.85 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.1-1.6 (14H, m), 1.76 (2H, m, HCC₂), 4.82 (1H, t, J=6Hz, HCC₂), 7.13 (2H, d, J=9Hz, ArH), 7.52 (2H, d, J=9Hz, ArH).

【0089】

(実施例30)

2,4-ジアミノ-1,6-ジヒドロ-1-(2',3',4'-トリフルオロフェニル)-6-ノニル-1,3,5トリアジン・塩酸塩

N¹-(2,3,4-トリフルオロフェニル)-ビグアナイド・塩酸塩5.0g (18.7ミリモル)にエタノール100ml、1-デカナル5.3ml (28.1ミリモル)、濃塩酸0.8mlを加えて4時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液(9:2)で溶出] に付して精製し、更に80%アセトニトリル水溶液より再結晶して融点210~212℃の無色結晶4.7gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.87 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.0-1.8 (16H, m), 4.88 (1H, br t-like, HCC₂), 6.7-7.5 (2H, br, NH₂), 7.19 (2H, m, ArH), 7.5-7.9 (2H, br, NH₂), 9.63 (1H, br s, NH⁺).

【0090】

(実施例31)

2,4-ジアミノ-1,6-ジヒドロ-1-(2',3',4'-トリフルオロフェニル)-6-デシル-1,3,5トリアジン・塩酸塩

N¹-(2,3,4-トリフルオロフェニル)-ビグアナイド・塩酸塩5.0g (18.7ミリモル)にエタノール100ml、1-ウンデカナル4.8g (28.2ミリモル)、濃塩酸0.8mlを加えて24時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液(9:1.5)で溶出] に付して精製し、更に80%アセトニトリル水溶液より再結晶して融点210~213℃の無色結晶3.2gを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.85 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.1-1.5 (16H, m), 1.55 (2H, m, HCC₂), 4.98 (1H, m, HCC₂), 6.9-7.1 (1H, br, NH), 7.4-7.8 (2H, br, NH₂), 7.51 (2H, m, ArH), 7.8-8.1 (1H, br, NH), 8.99 (1H, br s, NH⁺).

【0091】

(実施例32)

4-アミノ-3,6-ジヒドロ-6-デシル-2-(2',3',4'-トリフルオロアニリノ)-1,3,5トリアジン・塩酸塩

実施例31の化合物2.8g (6.6ミリモル)にエタノール50ml、水50mlを加え、5N水酸化ナトリウム溶液でpH11~12に調節後、2時間還流を行い、冷却後、析出した結晶をろ別し、更に70%アセトニトリル水溶液より再結晶して、融点145~148℃の無色結晶1.3gを得た。次に、その0.8g (2.1ミリモル)にメタノール30mlを加え、加熱溶解後、濃塩酸0.4mlを加え、減圧下で溶媒を留去し、80%エタノール水溶液より再結晶して融点60~65℃の無色結晶を0.4g得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.87 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.0-1.6 (16H, m), 1.80 (2H, m, HCC₂), 4.90 (1H, m, HCC₂), 5.6-6.0 (1H, br, NH), 6.96, 7.42 (each 1H, m, ArH), 7.5-7.8 (1H, br, NH), 8.9-9.7 (3H, br, NH, NH⁺).

【0092】

(実施例33)

2, 4-ジアミノ-1, 6-ジヒドロ-6-デシル-1-(2', 4'-ジフルオロフェニル)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N^1 -(2, 4-ジフルオロフェニル)-ビグアナイド・塩酸塩5.0g(20.0ミリモル)にエタノール100ml、1-ウンデカナール5.1g(29.9ミリモル)、濃塩酸0.8mlを加えて8時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム・メタノール混液(9:1.5)で溶出]に付して精製し、更に80%エタノール水溶液より再結晶して融点207~209℃の無色結晶1.7gを得た。

1H -NMR(CD₃OD) δ : 0.89(3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.2-1.5(16H, m), 1.71(2H, m, HCC₂), 4.92(1H, m, HCCH₂), 7.10-7.32(2H, m, ArH), 7.48-7.62(1H, m, ArH).

【0093】

(実施例34)

4-アミノ-3, 6-ジヒドロ-6-デシル-2-(2', 4'-ジフルオロアニリノ)-1, 3, 5-トリアジン

実施例33の化合物(80%エタノール再結晶母液の溶媒を留去)4.0g(10.0ミリモル)にエタノール50ml、水50mlを加え、5N水酸化ナトリウム溶液でpH11~12に調節後、2時間還流を行い、冷却後、析出した結晶をろ別し、更に80%エタノール水溶液より再結晶して、融点151~152℃の無色結晶2.5gを得た。

1H -NMR(CDC₁₃) δ : 0.88(3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.1-1.5(16H, m), 1.63(2H, m, HCC₂), 4.78(1H, t, J=6Hz, HCCH₂), 6.7-6.9(2H, m, ArH), 8.0-8.2(1H, m, ArH).

【0094】

(実施例35)

6-ウンデシル-2, 4-ジアミノ-1, 6-ジヒドロ-1-(2', 4'-ジフルオロフェニル)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N^1 -(2, 4-ジフルオロフェニル)-ビグアナイド・塩酸塩5.0g(20.0ミリモル)にエタノール100ml、1-ドデカナール6.6ml(29.9ミリモル)、濃塩酸0.9mlを加えて20時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム・メタノール混液(9:1.5)で溶出]に付して精製し、更に70%アセトニトリル水溶液より再結晶して融点206~208℃の無色結晶3.9gを得た。

1H -NMR(CDC₁₃) δ : 0.88(3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.0-1.4(18H, m), 1.61(2H, m, HCC₂), 4.85(1H, m, HCCH₂), 6.1-6.7(1H, br, NH), 6.8-7.3(1H, over 1ap, NH), 7.0-7.2(2H, m, ArH), 7.3-7.5(1H, m, ArH), 7.80(2H, m, NH₂), 9.63(1H, br s, NH⁺).

【0095】

(実施例36)

4-アミノ-3, 6-ジヒドロ-6-ウンデシル-2-(2', 4'-ジフルオロアニリノ)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

実施例35の化合物3.0g(7.2ミリモル)にエタノール60ml、水60mlを加え、5N水酸化ナトリウム溶液でpH11~12に調節後、2時間還流を行い、冷却後、析出した結晶をろ別し、更に80%エタノール水溶液より再結晶して無色結晶2.3gを得た。次に、その0.8g(2.1ミリモル)にメタノール30mlを加え、加熱溶解後、濃塩酸0.4mlを加え、減圧下で溶媒を留去し、80%エタノール水溶液より再結晶して融点144~146℃の無色結晶を0.7g得た。

¹ H-NMR (CDCl₃) δ: 0.87 (3H, t, J=7 Hz, CH₃), 1.0-1.6 (18H, m), 1.78 (2H, m, HCC₂), 4.85 (1H, m, HCC₂), 5.4-5.8 (1H, br, NH), 6.7-6.9 (2H, m, ArH), 7.3-7.7 (1H, over 1ap, NH), 7.5-7.7 (1H, m, ArH), 9.03, 9.16, 9.36 (each 1H, m, NH, NH⁺).

【0096】

(実施例37)

4-オクチルアミノ-3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-2-(4'-メチルベンジルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン

N¹-(4-メチルベンジル)-N⁵-オクチルビグアナイド・2塩酸塩 3.0g (7.7ミリモル) にメタノール40ml、アセトン80ml、ビペリジン16ml (16.2ミリモル) を加えて23時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール・酢酸混液 (9:0.5:0.5) で溶出] に付して精製し、得られた無色樹脂状の固体にエタノール50ml、水50mlを加え、5N水酸化ナトリウム溶液でpH11~12に調節後、1時間還流を行い、減圧下で溶媒を留去し、残渣を水洗し、減圧下で十分に乾燥し、無色固体1.3gを得た。

¹ H-NMR (CDCl₃) δ: 0.87 (3H, t, J=7 Hz, CH₃), 1.1-1.6 (12H, m), 1.33 (6H, s, (CH₃)₂C), 2.31 (3H, s, ArCH₃), 3.16 (2H, t, J=7 Hz, NHCH₂), 4.36 (2H, br s, ArCH₂), 7.09 (2H, d, J=8 Hz, ArH), 7.18 (2H, d, J=8 Hz, ArH).

【0097】

(実施例38)

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-デシルアミノ-2-(4'-メトキシベンジルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン・酢酸塩 (1)、

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-デシルアミノ-2-(4'-メトキシベンジルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン・メタンスルホン酸塩 (2)

N¹-(4-メトキシベンジル)-N⁵-デシルビグアナイド・2塩酸塩 4.0g (9.2.1ミリモル) のメタノール400ml溶液に5N水酸化ナトリウム水溶液55mlを加え、60℃で30分攪拌後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をクロロホルムで抽出し、抽出液を水洗後、減圧下で溶媒を留去し、残渣にアセトン450ml、メタノール150ml、ビペリジン6.4ml (4.6.6ミリモル) を加えて15時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を水で攪拌洗浄した後、酢酸エチルに溶かし、水洗後、減圧下で溶媒を留去し、減圧下で乾燥して無色固体 (1) 3.7gを得た。次に、その2.3g (5.9ミリモル) をメタノール100mlに溶かし、メタンスルホン酸169g (19.7ミリモル) を加えた後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を70%アセトニトリル水溶液に溶かし、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (9:1.5) で溶出] に付して精製し、エーテルを加えて結晶化させて融点56~58℃の無色結晶 (2) を1.9g得た。

(2) ¹ H-NMR (CDCl₃) δ: 0.87 (3H, t, J=7 Hz, CH₃), 1.0-1.6 (16H, m), 1.39 (6H, s, (CH₃)₂C), 2.75 (3H, s, CH₃SO₃⁻), 3.28 (2H, br dt-like, NHCH₂), 3.78 (3H, s, CH₃O), 4.43 (2H, d, J=6 Hz, ArCH₂), 6.82 (2H, d, J=9 Hz, ArH), 7.1-7.3 (1H, over 1ap, NH), 7.20 (2H, d, J=9 Hz, ArH), 7.53 (1H, t, J=6 Hz, NHCH₂), 7.92, 8.01 (1H, br s, NH, NH⁺).

【0098】

(実施例39)

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-デシルアミノ-2-(4'-メトキシベンジルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン・マロン酸塩

実施例38の化合物(1) 3.0 g (7.5ミリモル)を70%アセトニトリル水溶液30mlに溶かし、マロン酸0.85 g (8.17ミリモル)を加えて加熱溶解後、冷却し、融点109~112℃の無色結晶を3.0 g得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.87 (3H, t, J=7 Hz, CH₃), 1.0~1.6 (16H, m), 1.44 (6H, s, (CH₃)₂C), 3.15 (2H, s, HOOCH₂COO⁻), 3.33 (2H, br dt-like, NHCH₂), 3.79 (3H, s, CH₃O), 4.48 (2H, d, J=6 Hz, ArCH₂), 6.85 (2H, d, J=9 Hz, ArH), 7.23 (2H, d, J=9 Hz, ArH), 7.72, 8.12 (each 1H, br t-like, NH), 8.38, 8.47 (each 1H, br s, NH, NH⁺).

【0099】

(実施例40)

3,6-ジヒドロ-6,6-ジメチル-4-デシルアミノ-2-(4'-メトキシベンジルアミノ)-1,3,5トリアジン・シュウ酸塩

実施例38の化合物(1) 6.5 g (16.2ミリモル)を30%アセトニトリル水溶液50mlに溶かし、シュウ酸二水和物3.0 g (23.8ミリモル)を加えて加熱溶解後、冷却し、得られた結晶を50%アセトニトリル水溶液で再結晶して、融点101~103℃の無色結晶を2.9 g得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.87 (3H, t, J=7 Hz, CH₃), 1.0~1.6 (16H, m), 1.45 (6H, s, (CH₃)₂C), 3.31 (2H, br dt-like, NHCH₂), 3.78 (3H, s, CH₃O), 4.46 (2H, d, J=5 Hz, ArCH₂), 6.4~6.8 (1H, br, NH), 6.83 (2H, d, J=9 Hz, ArH), 7.22 (2H, d, J=9 Hz, ArH), 7.64, 7.92, 8.49, 8.59 (each 1H, m, COOH, NH×2, NH⁺).

【0100】

(実施例41)

3,6-ジヒドロ-6,6-ジメチル-4-デシルアミノ-2-ベンジルアミノ-1,3,5トリアジン・酢酸塩(1)、

3,6-ジヒドロ-6,6-ジメチル-4-デシルアミノ-2-ベンジルアミノ-1,3,5トリアジン・マロン酸塩(2)

N¹-ベンジル-N⁵-デシルビグアナイド・2塩酸塩8.5 g (21.0ミリモル)にメタノール140ml、アセトン100ml、濃塩酸0.6mlを加えて24時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をエタノール150mlに溶かし、水100ml、5N水酸化ナトリウム水溶液10mlを加え、1.5時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗後、減圧下で溶媒を留去し、減圧下で十分に乾燥して無色固体(1)8 gを得た。次に、その3.6 g (9.6ミリモル)を70%アセトニトリル水溶液30mlに溶かし、マロン酸16 g (15.4ミリモル)を加えて加熱溶解後、冷却し、得られた結晶を70%アセトニトリル水溶液で再結晶して、融点78~81℃の無色結晶(2)を3.9 g得た。

(2) ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.87 (3H, t, J=7 Hz, CH₃), 1.0~1.6 (16H, m), 1.45 (6H, s, (CH₃)₂C), 3.22 (2H, s, HOOCH₂COO⁻), 3.27 (2H, br dt-like, NHCH₂), 4.55 (2H, d, J=5 Hz, ArCH₂), 7.2~7.4 (5H, m, ArH), 7.50, 7.98, 8.29, 8.43 (each 1H, m).

【0101】

(実施例42)

3,6-ジヒドロ-6,6-ジメチル-4-デシルアミノ-2-ベンジルアミノ-1,3,5トリアジン・シュウ酸塩

実施例41の化合物(1) 3.6 g (9.6ミリモル)を70%アセトニトリル水溶液30mlに溶かし、シュウ酸二水和物2.0 g (15.9ミリモル)を加えて加熱溶解後

、冷却し、得られた結晶を70%アセトニトリル水溶液で再結晶して、融点95~98℃の無色結晶を4.0g得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.87 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.0~1.6 (16H, m), 1.46 (6H, m, (CH₃)₂C), 3.27 (2H, br dt-like, NHCH₂), 4.53 (2H, d, J=5Hz, ArCH₂), 7.2~7.3 (5H, m, ArH), 7.2~7.7 (2H, br), 7.99 (1H, m), 8.52 (2H, m).

【0102】

(実施例43)

4-アミノ-6-ウンデシル-3, 6-ジヒドロ-2-ベンジルアミノ-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩(1)、

6-ウンデシル-2, 4-ジアミノ-1, 6-ジヒドロ-1-ベンジル-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩(2)

N¹-ベンジル-ビグアナイド・塩酸塩8.0g (35.1ミリモル)にエタノール160ml、1-ドデカナール13.0g (70.5ミリモル)、濃塩酸1.5mlを加えて16時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、クロロホルム・メタノール混液(9:1.5)第1主溶出画分を80%エタノール水溶液より再結晶して、融点152~155℃の無色結晶(1)3.1gを、第2主溶出画分を80%エタノール水溶液より再結晶して、融点153~156℃の無色結晶(2)0.9gを得た。

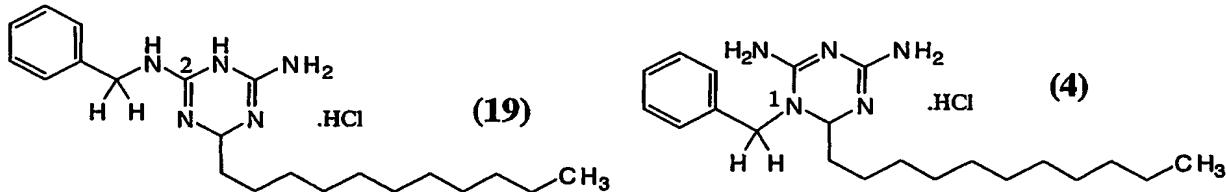
(1) ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.0~1.5 (18H, m), 1.68 (2H, m, HCCCH₂), 4.50 (2H, d, J=6Hz, ArCH₂NH), 4.67 (1H, t, J=5Hz, HCCCH₂), 7.2~7.4 (6H, m, ArH, NH), 7.77 (1H, br t-like, ArCH₂NH), 8.31, 8.63 (each 1H, m, NH, NH⁺).

¹H-NMRスペクトルは下記構造(19)を指示している。特にベンジル位メチレンプロトン(δ:4.50)とNH(δ:7.77)シグナル間にカップリングが認められることによりベンジル位は2位のNHに結合していることが確認された。

(2) ¹H-NMR (CD₃OD) δ: 0.90 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.1~1.5 (18H, m), 1.69 (2H, m, HCCCH₂), 4.45, 4.87 (each 1H, ABq, J=16Hz, ArCH₂NH), 4.62 (1H, d d, J=4, 7Hz, HCCCH₂), 7.3~7.5 (5H, m, ArH).

¹H-NMRスペクトルは下記構造式(4)の化合物であることを指示している。特にベンジル位メチレンプロトンのAB型シグナル(δ:4.45, 4.87)が認められることによりベンジル位はかなり固定化された1位に結合していることが確認された。

【化11】



【0103】

(実施例44)

4-アミノ-3, 6-ジヒドロ-6-ドデシル-2-ベンジルアミノ-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N¹-ベンジル-ビグアナイド・塩酸塩5.0g (22.0ミリモル)にエタノール150ml、1-トリデカナール6.5g (32.8ミリモル)、濃塩酸0.9mlを加えて17時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をエタノール100mlに溶かし、水5

0m1、5N水酸化ナトリウム水溶液10m1を加え、2時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗後、濃塩酸5m1を加えた後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー【クロロホルム・メタノール混液(9:1.5)で溶出】に付して精製し、更に80%エタノール水溶液より再結晶して融点168~170℃の無色結晶1.2gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.0~1.5 (20H, m), 1.69 (2H, m, HCC₂), 4.53 (2H, d, J=6Hz, ArCH₂), 4.72 (1H, t, J=6Hz, HCC₂), 7.2~7.4 (6H, m, ArH, NH), 7.78 (1H, br t-like, NH), 8.30, 8.55 (1H, br s, NH, NH⁺).

【0104】

(実施例45)

6-ウンデシリ-1-(4'-クロルフェニル)-2,4-ジアミノ-1,6-ジヒドロ-6-メチル-1,3,5-トリアジン・塩酸塩

N¹-フェニル-ビグアナイド・塩酸塩12.0g (48.4ミリモル) にエタノール200m1、2-トリデカノン10.1g (50.9ミリモル)、濃塩酸2.0m1を加えて40時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を2回シリカゲルカラムクロマトグラフィー【クロロホルム・メタノール混液(8:1.5)次いでクロロホルム・メタノール・酢酸混液(8:0.5:0.5→8:1:1)で溶出】に付して精製し、80%エタノール水溶液に溶解後、減圧下で溶媒を留去し、減圧下で十分に乾燥して淡黄色樹脂状の固体6.6gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.0~1.6 (18H, m), 1.51 (3H, s, H₃CCCH₂), 1.72 (2H, m, H₃CCCH₂), 5.0~5.4 (1H, br, NH), 7.1~7.3 (1H, over 1app, NH), 7.24 (2H, d, J=9Hz, ArH), 7.45 (2H, d, J=9Hz, ArH), 8.58, 9.04, 9.58 (each 1H, br s, NH×2, NH⁺).

【0105】

(実施例46)

4-アミノ-6-ウンデシリ-3,6-ジヒドロ-6-メチル-2-ベンジルアミノ-1,3,5-トリアジン・塩酸塩

N¹-ベンジル-ビグアナイド・塩酸塩8.0g (35.1ミリモル) にエタノール180m1、2-トリデカノン13.0g (65.5ミリモル)、濃塩酸1.5m1を加えて24時間還流し、減圧下で溶媒を留去し、残渣をエタノールより再結晶して回収のN¹-ベンジル-ビグアナイド・塩酸塩を取り除いた後、再結晶母液の溶媒を減圧下で留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー【クロロホルム・メタノール・酢酸混液(8:1.2:1)で溶出】に付して精製して樹脂状の固体3.3gを得た。次に樹脂状の固体をエタノール50m1に溶かし、水50m1、5N水酸化ナトリウム水溶液2.5m1を加え、2時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗後、濃塩酸2m1を加えた後、減圧下で溶媒を留去し、70%アセトニトリル水溶液より再結晶して融点104~105℃の白黄色結晶2.6gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.1~1.5 (18H, m), 1.40 (3H, s, CH₃CCCH₂), 1.64 (2H, m, CH₃CCCH₂), 4.50 (2H, d, J=6Hz, ArCH₂NH), 7.2~7.4 (6H, m, ArH, NH), 7.61 (1H, br t-like, ArCH₂NH), 8.60, 8.70 (1H, br s, NH, NH⁺).

【0106】

(実施例47)

3,6-ジヒドロ-6-ジメチル-4-ノニルアミノ-2-ベンジルアミノ-1,3,5-トリアジン・炭酸塩

N^1 -ベンジル- N^5 -ノニルビグアナイド・2塩酸塩 7.2 g (18.4ミリモル) にメタノール 140 ml、アセトン 100 ml、濃塩酸 0.5 ml を加えて 16 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をエタノール 100 ml に溶かし、水 80 ml、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 8 ml を加え、1.5 時間還流後、減圧下で濃縮、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗後、炭酸ガスを吹き込み、析出した結晶をろ別して無色結晶を 4.7 g 得た。この結晶を 70% アセトニトリル水溶液より再結晶すると融点 85~88°C の無色結晶が得られた。

1H -NMR (CD₃OD) δ : 0.89 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1.2~1.6 (14H, m), 1.42 (3H, s, (CH₃)₂C), 3.24 (2H, t, J = 7 Hz, NHCH₂), 4.49 (2H, s, ArCH₂), 7.2~7.4 (5H, m, ArH).

【0107】

(実施例 48)

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-ノニルアミノ-2-ベンジルアミノ-1, 3, 5-トリアジン・酢酸塩

N^1 -ベンジル- N^5 -ノニルビグアナイド・2塩酸塩 18.2 g (46.6ミリモル) にメタノール 300 ml、アセトン 250 ml、濃塩酸 1.2 ml を加えて 22 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をエタノール 300 ml に溶かし、水 200 ml、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 18 ml を加え、1.5 時間還流後、減圧下で濃縮、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗後、減圧下で溶媒を留去し、無色結晶を 18.9 g 得た。無色結晶 3.0 g をエタノール/エーテルより再結晶して、融点 99~102°C の無色結晶を 1.9 g 得た。

1H -NMR (CDCl₃) δ : 0.87 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1.0~1.4 (12H, m), 1.31 (6H, s, (CH₃)₂C), 1.44 (2H, m, NHCH₂CH₂), 1.92 (3H, s, CH₃COOH), 3.22 (2H, br dt-like, NHCH₂CH₂), 4.48 (2H, d, J = 5 Hz, ArCH₂), 7.2~7.3 (5H, m, ArH), 8.16, 8.68 (each 1H, br t-like, NH), 9.09, 9.25 (each 1H, br s, NH, NH⁺).

【0108】

(実施例 49)

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-ノニルアミノ-2-ベンジルアミノ-1, 3, 5-トリアジン・臭化水素酸塩

実施例 48 の無色結晶 5.1 g (13.6ミリモル) を 30% アセトニトリル水溶液 20 ml に溶かし、47% 臭化水素酸 5 ml を加え、冷却後、析出した結晶をろ別し、70% アセトニトリル水溶液で再結晶して、融点 91~93°C の無色結晶を 5.0 g 得た。

1H -NMR (CDCl₃) δ : 0.87 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 1.0~1.6 (14H, m), 1.43 (6H, s, (CH₃)₂C), 3.26 (2H, br dt-like, NHCH₂), 4.52 (2H, d, J = 6 Hz, ArCH₂), 6.87 (1H, br t-like, NH), 7.1~7.4 (6H, m, ArH, NH), 8.16, 8.31 (each 1H, br s, NH, NH⁺).

【0109】

(実施例 50)

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-デシルアミノ-2-ベンジルアミノ-1, 3, 5-トリアジン・酢酸塩

N^1 -ベンジル- N^5 -デシルビグアナイド・2塩酸塩 6.8 g (16.9ミリモル) にメタノール 110 ml、アセトン 80 ml、濃塩酸 0.5 ml を加えて 22 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をエタノール 100 ml に溶かし、水 80 ml、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 7 ml を加え、1.5 時間還流後、減圧下で濃縮、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をエタノール/エーテルで再結晶し

て、融点106～108℃の無色結晶を2.9g得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.0-1.6 (16H, m), 1.31 (6H, s, (CH₃)₂C), 1.92 (3H, s, CH₃COOH), 3.23 (2H, m, NHCH₂), 4.47 (2H, m, ArCH₂), 7.1-7.4 (5H, m, ArH), 8.18, 8.69, 9.10, 9.25 (each 1H, m, NH×3, NH⁺).

【0110】

(実施例51)

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-ウンデシルアミノ-2-ベンジルアミノ-1, 3, 5-トリアジン・シュウ酸塩

N¹-ベンジル-N⁵-ノニル-ビグアナイド・2塩酸塩8.0g (19.1ミリモル)にメタノール140ml、アセトン100ml、濃塩酸0.5mlを加えて20時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をエタノール100mlに溶かし、水60ml、5N水酸化ナトリウム水溶液8.4mlを加え、1.5時間還流後、減圧下で濃縮、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を70%アセトニトリル水溶液50mlに溶かし、シュウ酸二水和物4.8g (38.2ミリモル)を加えて加熱溶解後、冷却し、得られた結晶を70%アセトニトリル水溶液で再結晶して、融点105～107℃の無色結晶を8.1g得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.0-1.6 (18H, m), 1.40 (6H, s, (CH₃)₂C), 3.29 (2H, br dt-like, NHCH₂), 4.54 (2H, d, J=5Hz, ArCH₂), 7.0-7.4 (6H, m, ArH, NH), 7.86 (1H, br t-like), 8.41, 8.56 (each 1H, br s).

【0111】

(実施例52)

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-オクチルアミノ-2-ベンジルアミノ-1, 3, 5-トリアジン・酢酸塩

N¹-ベンジル-N⁵-オクチル-ビグアナイド・2塩酸塩5.0g (13.3ミリモル)にメタノール100ml、アセトン100ml、濃塩酸0.4mlを加えて22時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をエタノール100mlに溶かし、水80ml、5N水酸化ナトリウム水溶液5.8mlを加え、1.5時間還流後、減圧下で濃縮、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗後、減圧下で溶媒を留去し、得られた結晶5.8gの2.8gをエーテルで再結晶して、融点88～91℃の無色結晶を1.1g得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.87 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.1-1.4 (10H, m), 1.31 (6H, s, (CH₃)₂C), 1.45 (2H, m, NHCH₂CH₂), 1.92 (3H, s, CH₃COOH), 3.22 (2H, m, NHCH₂CH₂), 4.47 (2H, m, ArCH₂), 7.1-7.3 (5H, m, ArH), 8.13, 8.64 (each 1H, m, NH), 9.07, 9.23 (each 1H, br s, NH, NH⁺).

【0112】

(実施例53)

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジエチル-4-ヘプチルアミノ-2-ベンジルアミノ-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N¹-ベンジル-N⁵-ヘプチル-ビグアナイド・2塩酸塩6.0g (15.6ミリモル)にメタノール100ml、3-ペントノン150ml、濃塩酸0.5mlを加えて24時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をエタノール100mlに溶かし、水80ml、5N水酸化ナトリウム水溶液5mlを加え、1.5時間還流後、減圧下で濃縮、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗、6N塩酸酸性後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (9:1) で溶出] に付して精製し、淡黄色の樹脂状の固体4.7gを得た。

¹ H-NMR (CDCl₃) δ: 0.86 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 0.91 (6H, t, J=7Hz, CH₂CH₃ × 2), 1.1-1.6 (10H, m), 1.63 (4H, q, J=7Hz, CH₂CH₃ × 2), 3.24 (2H, br dt-like, NHCH₂), 4.51 (2H, d, J=6Hz, ArCH₂), 7.21 (1H, br t-like, NH), 7.1-7.4 (5H, m, ArH), 7.60 (1H, br t-like, NH), 8.21, 8.38 (each 1H, br s, NH, NH⁺).

【0113】

(実施例54)

3,6-ジヒドロ-6-スピロシクロヘキサン-4-ヘプチルアミノ-2-ベンジルアミノ-1,3,5-トリアジン・酢酸塩

N¹-ベンジル-N⁵-ヘプチルビグアナイド・2塩酸塩8.0g (22.1ミリモル)にシクロヘキサン-15.0g (0.178モル)、メタノール80ml、濃塩酸0.9mlを加えて48時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をメタノール100mlに溶かし、水20ml、5N水酸化ナトリウム水溶液14mlを加え、減圧下で濃縮、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗後、減圧下で溶媒を留去し、残渣の1/2量を取り、エタノール/エーテルより再結晶を2回繰り返して融点100~102℃の無色結晶を2.8g得た。

¹ H-NMR (CDCl₃) δ: 0.86 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.1-1.5 (10H, m), 1.5-1.9 (8H, m), 1.91 (3H, s, CH₃COOH), 3.18 (2H, br dt-like, NHCH₂), 4.45 (2H, d, J=6Hz, ArCH₂), 7.1-7.3 (5H, m, ArH), 8.41, 8.90 (each 1H, br t-like, NH), 9.11, 9.22 (each 1H, br s, NH, NH⁺).

【0114】

(実施例55)

3,6-ジヒドロ-6,6-ジメチル-4-デシルアミノ-2-フェネチルアミノ-1,3,5-トリアジン・マロン酸塩

N¹-フェネチル-N⁵-デシルビグアナイド・2塩酸塩12.0g (28.7ミリモル)にメタノール200ml、アセトン150ml、濃塩酸0.7mlを加えて17時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をエタノール150mlに溶かし、水120ml、5N水酸化ナトリウム水溶液12.6mlを加え、1.5時間還流後、減圧下で濃縮、酢酸エチルで抽出、抽出液を水洗後、減圧下で溶媒を留去して12.5gの固体を得た。次に、その5.9gを70%アセトニトリル水溶液50mlに溶かし、マロン酸163g (15.7ミリモル)を加えて加熱溶解後、冷却し、得られた結晶を70%アセトニトリル水溶液で再結晶して、融点105~106℃の無色結晶を1.7g得た。

¹ H-NMR (CDCl₃) δ: 0.87 (3H, t, J=6Hz, CH₃), 1.1-1.7 (16H, m), 1.44 (6H, s, (CH₃)₂C), 2.88 (2H, t, J=7Hz, ArCH₂CH₂NH), 3.18 (2H, s, HOOCCH₂COO⁻), 3.35 (2H, br dt-like, NHCH₂), 3.59 (2H, br dt-like, ArCH₂CH₂NH), 7.1-7.3 (5H, m, ArH), 7.65, 7.75 (each 1H, m), 8.37 (2H, m).

【0115】

(実施例56)

3,6-ジヒドロ-6,6-ジメチル-4-ノニルアミノ-2-フェネチルアミノ-1,3,5-トリアジン・酢酸塩

N¹-フェネチル-N⁵-ノニルビグアナイド・2塩酸塩31.0g (76.7ミリモル)にメタノール350ml、アセトン350ml、濃塩酸1.9mlを加えて16時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をエタノール350mlに溶かし、水250ml、5N水酸化ナトリウム水溶液31mlを加え、1.5時間還流後、減圧下で濃縮、酢酸

エチルで抽出、抽出液を水洗後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をエーテルで再結晶して、融点72～76℃の無色結晶を16.3g得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.86 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.1-1.4 (12H, m), 1.34 (6H, s, (CH₃)₂C), 1.54 (2H, m, NHCH₂CH₂), 1.93 (3H, s, CH₃COO⁻), 2.84 (2H, t, J=6Hz, ArCH₂CH₂NH), 3.31 (2H, br dt-1 like, NHCH₂CH₂), 3.53 (2H, br dt-1 like, ArCH₂CH₂NH), 7.1-7.3 (5H, m, ArH), 8.15, 8.29 (each 1H, m, NH), 9.12, 9.23 (each 1H, br s, NH, NH⁺).

【0116】

(実施例57)

4-オクチルアミノ-3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-2-フェネチルアミノ-1, 3, 5-トリアジン・酢酸塩

N¹-フェネチル-N⁵-オクチルビグアナイド・2塩酸塩13.1g (33.6ミリモル) にメタノール150ml、アセトン150ml、濃塩酸0.8mlを加えて24時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をエタノール150mlに溶かし、水100ml、5N水酸化ナトリウム水溶液13mlを加え、1.5時間還流後、減圧下で濃縮、酢酸エチルで抽出、抽出液を水洗後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をエタノール/エーテルで2回繰り返し再結晶して、融点86～88℃の無色結晶を4.8g得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.86 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.1-1.5 (10H, m), 1.34 (6H, s, (CH₃)₂C), 1.54 (2H, m, NHCH₂CH₂), 1.94 (3H, s, CH₃COO⁻), 2.84 (2H, t, J=7Hz, ArCH₂CH₂NH), 3.31 (2H, br dt-1 like, NHCH₂CH₂), 3.53 (2H, br dt-1 like, ArCH₂CH₂NH), 7.1-7.3 (5H, m, ArH), 8.15, 8.30 (each 1H, m, NH), 9.11, 9.22 (each 1H, br s, NH, NH⁺).

【0117】

(実施例58)

4-オクチルアミノ-3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-2-(4'-メチルベンジルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン・酢酸塩

N¹-4-メチルベンジル-N⁵-オクチルビグアナイド・2塩酸塩18.0g (46.1ミリモル) にメタノール300ml、アセトン180ml、濃塩酸1.2mlを加えて24時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をエタノール200mlに溶かし、水140ml、5N水酸化ナトリウム水溶液18.5mlを加え、1.5時間還流後、減圧下で濃縮、酢酸エチルで抽出、抽出液を水洗後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をエーテルに溶かし、冷却後、析出した結晶をろ別し、エタノール/エーテルで再結晶して、融点101～102℃の無色結晶を10.1g得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.87 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.1-1.4 (10H, m), 1.30 (6H, s, (CH₃)₂C), 1.46 (2H, m, NHCH₂CH₂), 1.91 (3H, s, CH₃COO⁻), 2.30 (3H, s, ArCH₃), 3.25 (2H, br dt-1 like, NHCH₂CH₂), 4.43 (2H, d, J=5Hz, ArCH₂), 7.07 (2H, d, J=8Hz, ArH), 7.15 (2H, d, J=8Hz, ArH), 8.18, 8.60 (each 1H, m, NH), 9.12, 9.22 (each 1H, m, NH, NH⁺).

【0118】

(実施例59)

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-ヘプチルアミノ-2-(4'-メチルベンジルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン・酢酸塩

N¹-4-メチルベンジル-N⁵-ヘプチルビグアナイド・2塩酸塩10.0g (26.6ミリモル) にメタノール140ml、アセトン60ml、濃塩酸0.7mlを加えて

24時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をエタノール100mlに溶かし、水60ml、5N水酸化ナトリウム水溶液10.8mlを加え、1時間還流後、減圧下で濃縮、酢酸エチルで抽出、抽出液を10%酢酸ナトリウム水溶液で洗浄、水洗後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をメチルエチルケトンで再結晶して、融点102~104℃の無色結晶を7.2g得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.87 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.1-1.4 (8H, m), 1.30 (6H, s, (CH₃)₂C), 1.46 (2H, m, NHCH₂CH₂), 1.91 (3H, s, CH₃COO⁻), 2.30 (3H, s, ArCH₃), 3.24 (2H, br dt-like, NHCH₂CH₂), 4.43 (2H, d, J=3Hz, ArCH₂), 7.07 (2H, d, J=8Hz, ArH), 7.15 (2H, d, J=8Hz, ArH), 8.17, 8.59 (each 1H, m, NH), 9.10, 9.21 (each 1H, br s, NH, NH⁺).

【0119】

(実施例60)

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-デシルアミノ-2-(4'-ヒドロキシカルボニルベンジルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N¹-(4-メトキシカルボニルベンジル)-N⁵-デシル-ビグアナイド・2塩酸塩5.0g (10.8ミリモル) にメタノール50ml、アセトン100ml、ピペリジン1.6mlを加えて24時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール・酢酸混液 (8:0.7:0.7→8:1:1) で溶出] に付して精製し、その4.0gをエタノール60mlに溶かし、水60ml、5N水酸化ナトリウム水溶液2.4mlを加え、2時間還流後、濃塩酸5mlを加えて減圧下で濃縮、クロロホルムで抽出し、水層をとり、減圧下で溶媒を留去、減圧下で十分に乾燥した後、残渣をメタノールで加熱抽出、ろ過、冷却後、再度、析出した沈殿をろ過し、ろ液の溶媒を減圧下で留去し、残渣をエタノールで加熱抽出、ろ過後、ろ液の溶媒を減圧下で留去し、残渣にエーテルを加えて白黄色の固体3.4gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.87 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.1-1.6 (16H, m), 1.49 (6H, s, (CH₃)₂C), 3.25 (2H, br dt-like, NHCH₂), 4.59 (2H, d, J=6Hz, ArCH₂), 7.16 (1H, m, NH), 7.36 (2H, d, J=8Hz, ArH), 7.74 (1H, m, NH), 7.99 (2H, d, J=8Hz, ArH), 8.33, 8.45 (each 1H, br s, NH, NH⁺).

【0120】

(実施例61)

2-アミノ-1, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-ノニルアミノ-1-フェニル-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N¹-フェニル-N⁵-ノニル-ビグアナイド・2塩酸塩9.0g (23.9ミリモル) にメタノール100ml、アセトン80ml、濃塩酸0.6mlを加えて24時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をメチルエチルケトンで再結晶して、融点134~137℃の無色結晶3.8gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.88 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.0-1.5 (12H, m), 1.52 (6H, m, (CH₃)₂C), 1.61 (2H, m, NHCH₂CH₂), 3.36 (2H, br dt-like, NHCH₂CH₂), 4.2-6.0 (2H, br, NH₂), 7.26-7.31 (2H, m, ArH), 7.53-7.58 (3H, m, ArH), 8.10 (1H, br t-like, NH), 10.00 (1H, br s, NH⁺).

【0121】

(実施例62)

3, 6-ジヒドロ-6-ジメチル-4-ノニルアミノ-2-フェニルアミノ-1, 3, 5-トリアジン・酢酸塩

実施例61の再結晶母液をとり、減圧下で溶媒を留去し、残渣をエタノール70m1に溶かし、水45m1、5N水酸化ナトリウム水溶液6.8m1を加え、1時間還流後、減圧下で濃縮、酢酸エチルで抽出、抽出液を10%酢酸ナトリウム水溶液で洗浄、水洗後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をメチルエチルケトンで再結晶して、融点113~116℃の無色結晶を4.4g得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.87 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.1-1.7 (14H, m), 1.46 (6H, s, (CH₃)₂C), 2.03 (3H, s, CH₃COO⁻), 3.32 (2H, br dt-like, NHCH₂), 7.0-7.6 (5H, m, ArH), 7.85, 9.03, 9.37 (each 1H, m, NH×2, NH⁺).

【0122】

(実施例63)

2-アミノ-4-オクチルルアミノ-1, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-1-(1'-ナフチル)-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

N¹-(1-ナフチル)-N⁵-オクチルビグアナイド・2塩酸塩 2.6g (6.3ミリモル) にメタノール50m1、アセトン50m1、濃塩酸0.2m1を加えて24時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール混液 (9:1) で溶出] に付して精製し、淡黄色の固体1.7gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.1-1.8 (18H, m, (CH₂)₆, (CH₃)₂C), 3.39 (2H, br dt-like, NHCH₂), 4.2-5.8 (2H, br, NH₂), 7.4-8.1 (7H, m, ArH), 8.23 (1H, br t-like, NH), 10.01 (1H, br s, NH⁺).

【0123】

(実施例64)

4-オクチルルアミノ-3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-2-(1'-ナフチルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン

実施例63における淡黄色の固体1.6gをエタノール50m1に溶かし、水30m1、5N水酸化ナトリウム水溶液1.7m1を加え、1.5時間還流後、減圧下で濃縮し、エーテルで抽出、抽出液を水洗し、濃縮、冷却後、融点157~159℃の無色結晶を1.1g得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 0.90 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.2-1.6 (12H, m), 1.37 (6H, s, (CH₃)₂C), 3.15 (2H, t, J=7Hz, NHCH₂), 7.36-8.06 (7H, m, ArH).

【0124】

(実施例65)

4-オクチルアミノ-2-シクロヘキシルメチルアミノ-3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-1, 3, 5-トリアジン・酢酸塩

N¹-シクロヘキシルメチル-N⁵-オクチルビグアナイド・2塩酸塩 9.0g (23.5ミリモル) にメタノール100m1、アセトン80m1、濃塩酸0.6m1を加えて21時間還流後、減圧下で溶媒を留去する。残渣にエタノール120m1、水80m1、5N水酸化ナトリウム9.5m1を加え、1時間還流後、減圧下で濃縮し、メチルエチルケトンで抽出、抽出液を水洗後、酢酸1.7gを加え、減圧下で溶媒を留去、十分に乾燥後、残渣をメチルエチルケトンで2回再結晶して、融点70~73℃の無色結晶を4.9g得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 0.8-1.8 (23H, m, cyclohexyl, (CH₂)₆), 1.36 (6H, s, (CH₃)₂C), 1.97 (3H, s, CH₃COO⁻), 3.16, 3.27 (each 2H, m, NHCH₂×2), 8.15 (2H, m, NH×2), 9.13 (2H

, br s, NH, NH⁺).

【0125】

(実施例66)

2, 4-ジオクチルアミノ-3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-1, 3, 5-トリアジン・酢酸塩

N¹, N⁵-ジオクチルビグアナイド・2塩酸塩10.0g(25.1ミリモル)にメタノール100ml、アセトン80ml、濃塩酸0.6mlを加えて64時間還流後、減圧下で溶媒を留去する。残渣にエタノール110ml、水60ml、5N水酸化ナトリウム10.1mlを加え、1時間還流後、減圧下で濃縮し、酢酸エチルで抽出、抽出液を水洗し、減圧下で溶媒を留去、残渣をメチルエチルケトンで再結晶して、融点91~93℃の無色結晶を7.2g得た。

¹H-NMR(CDC13) δ: 0.88(6H, t, J=7Hz, CH₃×2), 1.0-1.4(20H, m), 1.36(6H, s, (CH₃)₂C), 1.53(4H, m, NHCH₂CH₂×2), 1.97(3H, s, CH₃COO⁻), 3.29(4H, br dt-like, NHCH₂CH₂×2), 8.09(2H, m, NH×2), 9.10(2H, br s, NH, NH⁺).

【0126】

(実施例67)

4-オクチルアミノ-3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-2-ヘプチルアミノ-1, 3, 5-トリアジン・酢酸塩

N¹-オクチル-N⁵-ヘプチルビグアナイド・2塩酸塩8.0g(20.8ミリモル)にメタノール100ml、アセトン80ml、濃塩酸0.5mlを加えて64時間還流後、減圧下で溶媒を留去する。残渣にエタノール100ml、水60ml、5N水酸化ナトリウム8.5mlを加え、1時間還流後、減圧下で濃縮し、酢酸エチルで抽出、抽出液を水洗後、酢酸1.3gを加え、減圧下で溶媒を留去、十分に乾燥後、残渣をメチルエチルケトンで再結晶して、融点82~84℃の無色結晶を4.1g得た。

¹H-NMR(CDC13) δ: 0.88(6H, t, J=7Hz, CH₃×2), 1.1-1.5(18H, m), 1.36(6H, s, (CH₃)₂C), 1.53(4H, m, NHCH₂CH₂×2), 1.97(3H, s, CH₃COO⁻), 3.29(4H, br dt-like, NHCH₂CH₂×2), 8.12(2H, m, NH×2), 9.11(2H, br s, NH, NH⁺).

【0127】

(実施例68)

4-オクチルアミノ-3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-2-ヘキシルアミノ-1, 3, 5-トリアジン・酢酸塩

N¹-オクチル-N⁵-ヘキシルビグアナイド・2塩酸塩10.0g(27.0ミリモル)にメタノール120ml、アセトン100ml、濃塩酸0.7mlを加えて40時間還流後、減圧下で溶媒を留去する。残渣の1/2量にエタノール70ml、水46ml、5N水酸化ナトリウム6mlを加え、1時間還流後、減圧下で濃縮し、酢酸エチルで抽出、抽出液を水洗後、減圧下で溶媒を留去、残渣をメチルエチルケトンで再結晶して、融点92~94℃の無色結晶を3.7g得た。

¹H-NMR(CDC13) δ: 0.88(6H, t, J=7Hz, CH₃×2), 1.1-1.5(16H, m), 1.36(6H, s, (CH₃)₂C), 1.52(4H, m, NHCH₂CH₂×2), 1.96(3H, s, CH₃COO⁻), 3.28(4H, br dt-like, NHCH₂CH₂×2), 8.11(2H, m, NH×2), 9.10(2H, br s, NH, NH⁺).

【0128】

(実施例69)

2, 4-ジヘプチルアミノ-3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-1, 3, 5-トリアジン・酢酸塩

N^1 , N^5 -ジヘプチルビグアナイド・2塩酸塩 10.0 g (27.0ミリモル) にメタノール 100 ml、アセトン 80 ml、濃塩酸 0.7 ml を加えて 24 時間還流後、減圧下で溶媒を留去する。残渣にエタノール 100 ml、水 60 ml、5N水酸化ナトリウム 10.9 ml を加え、1時間還流後、減圧下で濃縮し、酢酸エチルで抽出、抽出液を 10% 酢酸ナトリウム水溶液で洗浄、水洗後、減圧下で溶媒を留去、残渣をメチルエチルケトンで再結晶して、融点 83~85°C の無色結晶を 7.3 g 得た。

1H -NMR (CDCl₃) δ : 0.88 (6H, t, J = 7 Hz, CH₃ × 2), 1.0~1.4 (16H, m), 1.36 (6H, s, (CH₃)₂C), 1.53 (4H, m, NHCH₂CH₂ × 2), 1.97 (3H, s, CH₃COO⁻), 3.29 (4H, m, NHCH₂CH₂ × 2), 8.12 (2H, m, NH × 2), 9.11 (2H, m, NH, NH⁺).

【0129】

(実施例 70)

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-2-ヘキシリアミノ-4-ヘプチルアミノ-1, 3, 5-トリアジン・酢酸塩

N^1 -ヘキシリ- N^5 -ヘプチルビグアナイド・2塩酸塩 10.0 g (28.1ミリモル) にメタノール 100 ml、アセトン 80 ml、濃塩酸 0.7 ml を加えて 23 時間還流後、減圧下で溶媒を留去する。残渣にエタノール 100 ml、水 60 ml、5N水酸化ナトリウム 11.3 ml を加え、1時間還流後、減圧下で濃縮し、酢酸エチルで抽出、抽出液を 10% 酢酸ナトリウム水溶液で洗浄、水洗後、減圧下で溶媒を留去、残渣をメチルエチルケトンで再結晶して、融点 70~75°C の無色結晶を 8.4 g 得た。

1H -NMR (CDCl₃) δ : 0.88 (6H, t, J = 7 Hz, CH₃ × 2), 1.2~1.7 (18H, m), 1.36 (6H, s, (CH₃)₂C), 1.97 (3H, s, CH₃COO⁻), 3.29 (4H, br dt-like, NHCH₂ × 2), 8.10 (2H, m, NH × 2), 9.10 (2H, br s, NH, NH⁺).

【0130】

(実施例 71)

3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-ヘプチルアミノ-2-(1', 1', 3', 3'-テトラメチルブチルアミノ)-1, 3, 5-トリアジン・酢酸塩

N^1 -ヘプチル- N^5 -(1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル)-ビグアナイド・塩酸塩 9.0 g (25.9ミリモル) にメタノール 100 ml、アセトン 80 ml、濃塩酸 2.9 ml を加えて 21 時間還流後、減圧下で溶媒を留去する。残渣にエタノール 100 ml、水 60 ml、5N水酸化ナトリウム 10.6 ml を加え、1 時間還流後、減圧下で濃縮し、酢酸エチルで抽出、抽出液を 10% 酢酸ナトリウム水溶液で洗浄、水洗後、減圧下で溶媒を留去、残渣をメチルエチルケトンで 2 回再結晶して、融点 98~101°C の無色結晶を 8.3 g 得た。

1H -NMR (CDCl₃) δ : 0.87 (3H, t, J = 7 Hz, CH₃), 0.98 (9H, s, (CH₃)₃C), 1.1~1.6 (10H, m), 1.38, 1.42 (each 6H, s, (CH₃)₂C × 2), 1.89 (2H, s, CH₂), 1.97 (3H, s, CH₃COO⁻), 3.29 (2H, br dt-like, NHCH₂), 7.33 (1H, br s, NH), 8.09 (1H, m, NH), 8.81, 9.09 (each H, m, NH, NH⁺).

【0131】

(実施例 72)

2-アミノ-3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-テトラデシルアミノ-1, 3, 5-トリアジン・塩酸塩

1-アミノテトラデカン・塩酸塩 27 g (0.108モル)、ジシアノジアミド 9.5 g (0.113モル) に n-プロパンノール 150 ml を加え、64 時間還流後、冷却し、析出した結晶 (1-アミノテトラデカン・塩酸塩) をろ別し、ろ液を濃縮後、冷却し、無色結晶 (粗 N^1 -テトラデシルビグアナイド・塩酸塩) を得た。次に、その 10.0 g

(30.0ミリモル)にメタノール100ml、アセトン80ml、濃塩酸3.0mlを加えて20時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム・メタノール・酢酸混液(8:1:1→8:1:2)で溶出]に付して精製し、メチルエチルケトンで再結晶して融点186-187℃の無色結晶1.2gを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 0.86(3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.2-1.6(22H, m), 1.43(6H, s, (CH₃)₂C), 3.25(2H, br t-1 like, NHCH₂), 7.02, 7.41(each 2H, m), 8.68(1H, m).

【0132】

(実施例73)

2-エチルアミノ-3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-ドデシルアミノ-1, 3, 5-トリアジン・酢酸塩

N¹-エチル-N⁵-ドデシル-ビグアナイド・塩酸塩8.0g(24.0ミリモル)にメタノール100ml、アセトン80ml、濃塩酸2.6mlを加えて64時間還流後、減圧下で溶媒を留去する。残渣にエタノール100ml、水60ml、5N水酸化ナトリウム12.0mlを加え、1時間還流後、減圧下で濃縮し、酢酸エチルで抽出、抽出液を10%酢酸ナトリウム水溶液で洗浄、水洗後、減圧下で溶媒を留去、残渣をメチルエチルケトンで再結晶して、融点79~82℃の無色結晶を6.2g得た。

¹H-NMR(CDC13) δ: 0.88(3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.16(3H, t, J=7Hz, NHCH₂CH₃), 1.1-1.4(18H, m), 1.37(6H, s, (CH₃)₂C), 1.53(2H, m, NHCH₂CH₂), 1.97(3H, s, CH₃COO⁻), 3.31(4H, m, NHCH₂CH₂, NHCH₂CH₃), 8.13(2H, m, NH×2), 9.12(2H, m, NH, NH⁺).

【0133】

(実施例74)

3, 6-ジヒドロ-2, 4-ジオクチルアミノ-1, 3, 5-トリアジン・酢酸塩

N¹、N⁵-ジオクチル-ビグアナイド・2塩酸塩5.8g(14.6ミリモル)にブタノール200ml、メチラール13ml(0.15モル)、濃塩酸1.2mlを加えて28時間還流後、減圧下で溶媒を留去する。残渣にエタノール50ml、水30ml、5N水酸化ナトリウム5.9mlを加え、1時間還流後、減圧下で濃縮し、酢酸エチルで抽出、抽出液を10%酢酸ナトリウム水溶液で洗浄、水洗後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をメチルエチルケトンで再結晶して、融点117-121℃の無色結晶を2.1g得た。

¹H-NMR(CDC13) δ: 0.88(6H, t, J=7Hz, CH₃×2), 1.1-1.4(20H, m), 1.54(4H, m, NHCH₂CH₂×2), 1.97(3H, s, CH₃COO⁻), 3.30(4H, br t-1 like, NHCH₂CH₂×2), 4.37(2H, s, CH₂), 7.28(1H, m, NH), 8.22(2H, m, NH×2).

【0134】

(実施例75)

2-アミノ-3, 6-ジヒドロ-6, 6-ジメチル-4-ドデシルアミノ-1, 3, 5-トリアジン・硝酸塩

1-アミノドデカン・塩酸塩17.0g(76.6ミリモル)、ジシアノジアミド6.5g(77.3ミリモル)を185~190℃の油浴中で40分間、攪拌・加熱後、エタノール200mlに溶かし、更にアセトン100ml、濃塩酸7.7mlを加えて20時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム・メタノール混液(8:2)で溶出]に付して精製する。精製物20gを酢酸エチル・メタノール混液に溶かし、5N水酸化ナトリウム15ml、水を加えて十分に攪拌し、酢酸エチル層を10%酢酸ナトリウム水溶液で洗浄後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をメタノール100mlに溶かし、氷冷下、濃硝酸3.0mlを加え、減圧下で溶媒を留去

し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム・メタノール・酢酸混液 (8:1:1→8:1:2) で溶出] に付して精製し、淡黄色樹脂状の固体 6.2 gを得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.86 (3H, t, J=7 Hz, CH₃), 1.1-1.6 (20H, m), 1.39 (6H, s, (CH₃)₂C), 3.0-3.3 (2H, m, NHCH₂), 7.10, 8.01 (each 2H, m), 8.35 (1H, m).

【0135】

(参考例1)

N¹-(4-メトキシベンジル)-シアノグアニジン (実施例1の製造法1における9の化合物)

4-メトキシベンジルアミン・塩酸塩 70.0 g (0.40モル)、ナトリウムジシアナミド 39.5 g (0.44モル) にアセトニトリル 800 ml を加え、19時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をメタノールに加熱溶解させ、不溶物をろ別後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルより再結晶して融点 89~92℃の無色結晶を 67.0 g 得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.73 (3H, s, CH₃O), 4.19 (2H, d, J=6 Hz, ArCH₂), 6.71 (1H, m, NH), 6.90 (2H, d, J=9 Hz, ArH), 7.19 (2H, d, J=9 Hz, ArH), 7.1-7.3 (1H, over 1ap, NH).

【0136】

(参考例2)

N¹-(4-メトキシベンジル)-N⁵-デシルビグアニド・2塩酸塩 (実施例1の製造法1における11の化合物)

参考例1の化合物 40.0 g (0.17モル)、1-アミノデカン 27.4 g (0.17モル) をキシレン 660 ml に懸濁させ、濃塩酸 16 ml を加え、ジーンスターク (水分分留器) を付け 8 時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を 70% アセトニトリル水溶液に溶かし、氷冷下、濃塩酸 28 ml を加え、析出した結晶を 70% アセトニトリル水溶液で再結晶して融点 222~224℃の無色結晶を 62.0 g 得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.86 (3H, t, J=7 Hz, CH₃), 0.9-1.6 (16H, m), 3.15 (2H, m, NHCH₂), 3.74 (3H, s, CH₃O), 4.38 (2H, m, ArCH₂), 5.0-5.6 (1H, br, NH), 6.92 (2H, d, J=8 Hz, ArH), 7.32 (2H, m, ArH), 8.4-9.6 (3H, br, NH×3).

【0137】

(参考例3)

N¹-4-メトキシフェニルビグアニド・塩酸塩 (実施例15の製造法2における16の化合物)

4-メトキシフェニルアミン・塩酸塩 30.0 g (0.16モル)、ジシアノジアミド 14.1 g (0.17モル) に n-プロパノール 200 ml を加え、24時間還流後、冷却し、析出した結晶をろ別し、ろ液を濃縮、冷却後、析出した結晶を n-プロパノールで再結晶して融点 136~139℃の無色結晶を 22.6 g 得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.70 (2H, t-like, ArCH₂CH₂), 3.27 (2H, dt-like, ArCH₂CH₂), 3.72 (3H, s, CH₃O), 6.66 (4H, m, NH), 6.87 (2H, d, J=9 Hz, ArH), 6.7-7.1 (2H, over 1ap, NH), 7.16 (2H, d, J=9 Hz, ArH), 7.2-7.5 (1H, br, NH⁺).

【0138】

(参考例4)

N¹-ヘキシルシアノグアニジン (実施例68の製造法1における9の化合物)

1-ヘキシリルアミン・塩酸塩 4.9.0 g (0.36モル)、ナトリウムジシアナミド 35.0 g (0.39モル) にイソプロピルアルコール 300 ml を加え、20時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣にメタノールを加えて加熱し、不溶物をろ別後、減圧下で溶媒を留去し、残渣にジオキサンを加えて加熱後、濃縮、冷却し、無色結晶を 35.2 g 得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.86 (3H, t, J=7 Hz, CH₃) , 1.1-1.5 (8H, m) , 3.02 (2H, br dt-like NHCH₂) , 6.61 (2H, m, NH×2) , 7.77 (1H, m, NH) .

【0139】

(参考例5)

N¹-ヘキシリル-N⁵-オクチルビグアナイド・2 塩酸塩 (実施例6.8の製造法1における11の化合物)

参考例4の化合物 10.0 g (59.4ミリモル)、1-アミノオクタン 8.1 g (62.4ミリモル) をキシレン 200 ml に懸濁させ、濃塩酸 5.7 ml を加え、ジーンスターク (水分分留器) を付け 8時間還流後、減圧下で溶媒を留去し、残渣を 70%アセトニトリル水溶液 100 ml に溶かし、濃塩酸 9.9 ml を加えて氷冷し、無色結晶を 16.2 g 得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, D₂O) δ: 0.87 (6H, m, CH₃×2) , 0.15-1.40 (16H, m) , 1.52 (4H, m, NHCH₂CH₂×2) , 3.18 (4H, t, J=7 Hz, NHCH₂CH₂×2) .

【0140】

<抗菌活性試験>

各実施例で得られた化合物について、抗菌作用を調べるため、日本化学療法学会標準法に従い、最小発育阻止濃度 (MIC) を求めた。

試験菌として、S. aureus 209PJC、MRSA 97-115、E. coli NIHJ JC-2、P. aeruginosa PAO-1の4種を用い、培地は Mueller-Hinton broth (DIFCO) を用い、供試菌 1 白金耳を培地 20 ml に接種し、37℃で 16~20 時間静置培養した後、滅菌生理食塩水で各菌種とも 10⁵ 個/ml に希釈して試験菌液とした。

次に各化合物をメタノールに溶解後、培地で 1/2 の段階希釈をして感受性用測定培地を調整し、試験管に 2 ml ずつを分注した。培地における化合物濃度は、100 μg/ml 及びその 2ⁿ 倍 (n=-10~1) とした。試験菌液をそれぞれの感受性培地に 25 μl 接種し、37℃で 20~24 時間培養後判定を行い、発育が完全に阻止された最低濃度 (最小発育阻止濃度、MIC) を測定した。また、対照薬として、20%グルコン酸クロルヘキシジン溶液 (和光純薬工業株式会社製) を用いて同様に試験を行った。

試験結果を下記表に示す。表中の数値は MIC を表し、単位は μg/ml である。

【0141】

【表1】

菌 株	化 合 物						
	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7
S. aureus 209PJC	0.4	0.4	1.6	0.4	0.5	0.9	0.2
MRSA 97-115	0.4	0.8	1.6	0.8	0.9	1.8	0.8
E. coli NIHJ JC-2	12.5	12.5	25	50	15	57	12.5
P. aeruginosa PAO-1	25	50	50	50	30	114	50

【0142】

【表2】

菌 株	化 合 物						
	実施例 8	実施例 9	実施例 10	実施例 11	実施例 12 (1)	実施例 12 (2)	実施例 13
S.aureus 209PJC	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.8	1.6
MRSA 97-115	3.1	1.6	6.4	1.6	0.8	1.6	1.6
E.coli NIHJ JC-2	25	100	12.8	>100	25	50	>100
P.aeruginosa PAO-1	>100	>100	26	>100	25	50	>100

【0143】

【表3】

菌 株	化 合 物						
	実施例 14	実施例 15 (1)	実施例 15 (2)	実施例 16 (1)	実施例 16 (2)	実施例 17	実施例 18 (1)
S.aureus 209PJC	3.1	0.4	0.4	0.4	0.4	0.8	0.4
MRSA 97-115	3.1	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	0.8
E.coli NIHJ JC-2	50	25	50	25	25	12.5	6.3
P.aeruginosa PAO-1	100	50	50	50	25	25	25

【0144】

【表4】

菌 株	化 合 物						
	実施例 18 (2)	実施例 19	実施例 20	実施例 21	実施例 22	実施例 23	実施例 24
S.aureus 209PJC	0.8	0.4	3.1	1.5	0.8	0.8	1.6
MRSA 97-115	1.6	3.1	3.1	3.1	0.8	1.6	1.6
E.coli NIHJ JC-2	6.3	50	50	25	25	>100	50
P.aeruginosa PAO-1	12.5	100	50	50	25	>100	50

【0145】

【表5】

菌 株	化 合 物						
	実施例 25	実施例 26	実施例 27	実施例 28	実施例 29	実施例 30	実施例 31
S.aureus 209PJC	1. 6	3. 1	1. 6	1. 6	0. 8	1. 6	1. 6
MRSA 97-115	1. 6	6. 3	1. 6	3. 1	1. 6	3. 1	3. 1
E.coli NIHJ JC-2	50	50	25	25	>100	25	12. 5
P.aeruginosa PAO-1	100	50	>100	50	>100	50	25

【0146】

【表6】

菌 株	化 合 物						
	実施例 32	実施例 33	実施例 34	実施例 35	実施例 36	実施例 37	実施例 38 (2)
S.aureus 209PJC	0. 8	1. 6	1. 6	0. 8	0. 8	0. 8	0. 4
MRSA 97-115	1. 6	3. 1	1. 6	3. 1	1. 6	1. 6	0. 8
E.coli NIHJ JC-2	25	25	50	25	>100	12. 5	25
P.aeruginosa PAO-1	100	50	100	25	>100	25	100

【0147】

【表7】

菌 株	化 合 物						
	実施例 39	実施例 40	実施例 41 (2)	実施例 42	実施例 43 (1)	実施例 43 (2)	実施例 44
S.aureus 209PJC	0. 4	0. 4	0. 4	0. 8	0. 4	0. 8	0. 2
MRSA 97-115	0. 8	0. 8	0. 8	1. 6	0. 8	1. 6	0. 8
E.coli NIHJ JC-2	25	25	6. 3	12. 5	6. 3	25	1. 6
P.aeruginosa PAO-1	50	25	12. 5	12. 5	25	25	12. 5

【0148】

【表8】

菌 株	化 合 物		
	実施例 4 5	実施例 4 6	実施例 4 7
S. aureus 209PJC	0. 4	0. 4	0. 4
MRSA 97-115	0. 4	0. 4	0. 8
E. coli NIHJ JC-2	>100	12. 5	12. 5
P. aeruginosa PAO-1	>100	25	12. 5

【0149】

【表9】

菌 株	化 合 物						
	実施例 4 8	実施例 4 9	実施例 5 0	実施例 5 1	実施例 5 2	実施例 5 3	実施例 5 4
S. aureus 209PJC	0. 8	0. 4	0. 4	0. 4	0. 8	1. 6	0. 8
MRSA 97-115	1. 6	0. 8	0. 4	0. 8	1. 6	3. 1	1. 6
E. coli NIHJ JC-2	12. 5	12. 5	12. 5	50	12. 5	50	50
P. aeruginosa PAO-1	12. 5	25	25	100	25	100	100

【0150】

【表10】

菌 株	化 合 物						
	実施例 5 5	実施例 5 6	実施例 5 7	実施例 5 8	実施例 5 9	実施例 6 0	実施例 6 1
S. aureus 209PJC	0. 4	0. 4	0. 8	0. 4	0. 8	3. 1	6. 3
MRSA 97-115	0. 8	0. 8	1. 6	0. 4	1. 6	6. 3	6. 3
E. coli NIHJ JC-2	12. 5	12. 5	25	12. 5	25	>100	>100
P. aeruginosa PAO-1	50	12. 5	25	12. 5	50	>100	>100

【0151】

【表11】

菌 株	化 合 物						
	実施例 6 2	実施例 6 3	実施例 6 4	実施例 6 5	実施例 6 6	実施例 6 7	実施例 6 8
S. aureus 209PJC	0.8	6.3	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
MRSA 97-115	0.8	6.3	0.8	0.8	1.6	1.6	0.8
E. coli NIHJ JC-2	12.5	100	25	25	100	100	12.5
P. aeruginosa PAO-1	12.5	100	25	50	>100	100	50

【0152】

【表12】

菌 株	化 合 物							
	実施例 6 9	実施例 7 0	実施例 7 1	実施例 7 2	実施例 7 3	実施例 7 4	実施例 7 5	対照薬
S. aureus 209PJC	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.2
MRSA 97-115	0.8	1.6	0.8	1.6	1.6	0.8	3.1	3.1
E. coli NIHJ JC-2	12.5	25	100	25	12.5	12.5	25	1.6
P. aeruginosa PAO-1	50	25	100	25	50	100	50	50

【0153】

<殺菌活性試験>

実施例1、2、4、15(1)、22、31、37、38(2)、43(1)、43(2)、48、49、56、58、65、68、69、72の化合物と対照薬について石炭酸係数測定法を用いて殺菌活性の評価を行った。

試験菌には、抗菌活性試験と同様の菌種を用い、使用培地は試験菌の前培養培地としてSCD培地(栄研化学株式会社製)、また殺菌処理後の試験液中の生存菌の増殖培地にはハートインフェジョンブイヨン培地(栄研化学株式会社製)を用い、供試菌1白金耳に培地20m1に接種し、37℃で18~20時間静置培養後、滅菌生理食塩水にて1×10⁷個/m1に調整し、試験菌液とした。

次に各化合物のメタノール溶液を滅菌水で1/2段階希釈をし、5m1ずつを試験管に分注し、先に調整した試験菌液0.5m1を加えよく混和する。1分、3分および5分経過後、被検液5μlを採取し、ハートインフェジョンブイヨン培地2m1に接種し、37℃、40~48時間培養し、菌の発育の有無を判定する。試験は3回行い、うち2回以上、菌の発育の認められたかった最小の濃度を最小殺菌濃度(MBC値)とした。また、対照薬として、20%グルコン酸クロルヘキシジン溶液(和光純薬工業株式会社製)を用いて同様に試験を行った。

試験結果を下記表に示す。表中の数値はMBCを表し、単位はμg/m1である。

【0154】

【表13】

菌 株	実施例1			実施例2			実施例4		
	1分	3分	5分	1分	3分	5分	1分	3分	5分
S.aureus 209PJC	6.3	3.1	3.1	12.5	6.3	3.1	50	12.5	6.3
MRSA 97-115	25	6.3	6.3	25	12.5	6.3	25	6.3	6.3
E.coli NIHJ JC-2	6.1	3.1	1.6	6.3	3.1	3.1	3.1	1.6	1.6
P.aeruginosa PAO-1	1.6	0.8	0.8	3.1	1.6	1.6	3.1	3.1	1.6

【0155】

【表14】

菌 株	実施例15(1)			実施例22		
	1分	3分	5分	1分	3分	5分
S.aureus 209PJC	12.5	3.1	3.1	12.5	6.3	6.3
MRSA 97-115	25	12.5	6.3	25	25	12.5
E.coli NIHJ JC-2	6.3	3.1	1.6	6.3	6.3	6.3
P.aeruginosa PAO-1	6.3	3.1	3.1	12.5	3.1	3.1

【0156】

【表15】

菌 株	実施例31			実施例37			実施例38(2)		
	1分	3分	5分	1分	3分	5分	1分	3分	5分
S.aureus 209PJC	25	12.5	12.5	12.5	6.3	6.3	12.5	6.3	3.1
MRSA 97-115	25	12.5	6.3	25	25	12.5	25	12.5	12.5
E.coli NIHJ JC-2	12.5	12.5	6.3	12.5	6.3	3.1	6.3	3.1	3.1
P.aeruginosa PAO-1	12.5	12.5	6.3	3.1	3.1	3.1	6.3	3.1	1.6

【0157】

【表16】

菌 株	実施例43(1)			実施例43(2)		
	1分	3分	5分	1分	3分	5分
S.aureus 209PJC	25	6.3	6.3	25	6.3	6.3
MRSA 97-115	50	25	12.5	>50	25	25
E.coli NIHJ JC-2	12.5	6.3	3.1	12.5	6.3	6.3
P.aeruginosa PAO-1	3.1	3.1	3.1	12.5	6.3	6.3

【0158】

【表17】

菌 株	実施例48			実施例49			実施例56		
	1分	3分	5分	1分	3分	5分	1分	3分	5分
S.aureus 209PJC	12.5	6.3	6.3	12.5	6.3	6.3	25	12.5	6.3
MRSA 97-115	12.5	6.3	6.3	25	12.5	12.5	25	12.5	6.3
E.coli NIHJ JC-2	6.3	6.3	3.1	12.5	6.3	3.1	12.5	3.1	3.1
P.aeruginosa PAO-1	6.3	3.1	3.1	12.5	3.1	3.1	12.5	3.1	1.6

【0159】

【表18】

菌 株	実施例58			実施例65			実施例68		
	1分	3分	5分	1分	3分	5分	1分	3分	5分
S.aureus 209PJC	6.3	3.1	3.1	12.5	3.1	3.1	12.5	6.3	6.3
MRSA 97-115	25	25	12.5	25	12.5	12.5	12.5	6.3	6.3
E.coli NIHJ JC-2	12.5	6.3	6.3	3.1	1.6	1.6	12.5	6.3	6.3
P.aeruginosa PAO-1	12.5	6.3	3.1	3.1	1.6	1.6	6.3	3.1	1.6

【0160】

【表19】

菌 株	実施例69			実施例72			対照薬		
	1分	3分	5分	1分	3分	5分	1分	3分	5分
S.aureus 209PJC	6.3	6.3	3.1	3.1	1.6	1.6	62.5	62.5	62.5
MRSA 97-115	25	25	12.5	25	12.5	12.5	1000	250	125
E.coli NIHJ JC-2	6.3	3.1	3.1	6.3	3.1	3.1	62.5	31.3	15.6
P.aeruginosa PAO-1	3.1	1.6	1.6	3.1	1.6	1.6	>400	>400	>400

【産業上の利用可能性】

【0161】

本発明の有効成分である化合物(1)は強い抗菌作用および殺菌作用を有しているので、抗菌剤あるいは殺菌・消毒剤として極めて有用である。

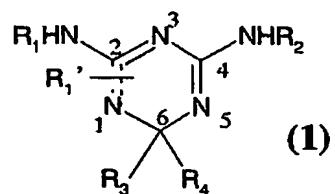
【書類名】要約書

【要約】

【課題】 2, 4-ジアミノ-1, 3, 5-トリアジン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を含有する新規抗菌剤の提供。

【解決手段】 下記一般式(1)；

【化1】



で示される化合物またはその薬理学的に許容され得る塩を有効成分として含有することを特徴とする抗菌剤。

【選択図】なし

特願 2003-363820

出願人履歴情報

識別番号 [000236573]

1. 変更年月日 1990年 8月 7日

[変更理由] 新規登録

住所 大阪府大阪市東淀川区柴島1丁目4番29号
氏名 浜理薬品工業株式会社